

42. KRAJOWY ZJAZD  
POLSKIEGO TOWARZYSTWA  
OTORYNOLARYNGOLOGÓW  
– CHIRURGÓW GŁOWY I SZYI  
POZNAŃ, 7–10 CZERWCA 2006

- ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH:  
KLASYFIKACJA I DEFINICJE

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
lek. Paweł Szwedowicz

- NEUTROFILOWE I EOZYNOFILOWE  
PRZEWLEKŁE ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Iwona Gromek  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

- BIOFILMY BAKTERYJNE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU  
ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr James N. Palmer  
lek. Norbert P. Górski



prof. dr hab. med. Alfred Laskiewicz

# Bioparox®

Fusafungina

**ANTYBIOTYK INNY NIŻ WSZYSTKIE**

## W N U M E R Z E

### TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

prof. dr hab. med. Alfred Laskiewicz .....4  
prof. dr med. Andrzej Kierzek

### ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH:

KLASYFIKACJA I DEFINICJE .....6  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
lek. Paweł Szwedowicz

### NEUTROFILOWE I EOZYNOFILOWE

PRZEWLEKŁE ZAPALENIA  
ZATOK PRZYNOSOWYCH .....11  
dr med. Iwona Gromek  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

### BIOFILMY BAKTERYJNE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU ZATOK PRZYNOSOWYCH ..... 24

dr James N. Palmer  
lek. Norbert P. Górski

### Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz  
redaktor – mgr Dorota Polewicz

### Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii  
Akademii Medycznej w Warszawie

### Rada naukowa:

#### przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

#### członkowie:

- prof. dr hab. med. Mieczysław Chmielik
- dr hab. med. Joanna Fruba
- prof. zw. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- dr hab. med. inż. Krzysztof Kochanek
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- prof. dr hab. med. Edward Zawisza

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc, tel. 739 88 24

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska

wydanie sponsorowane przez



Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny

02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione.

Fotografia na okładce – patrz strona 4.

Drodzy Czytelnicy,

42. Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi rozpoczęły.

Imponujący program, znakomici wykładowcy, liczni goście z zagranicy. Ośrodek poznański dołożył wielkich starań i przygotował nam możliwość poznania nie tylko tego, co się dzieje w laryngologii polskiej, ale również w europejskiej i światowej.

Pełne wyrazy szacunku i uznania.

I my, oderwani na chwilę od polskiej rzeczywistości – naszych skromnych warsztatów pracy, ubogich szpitali i przychodni. Będziemy z uwagą słuchać informacji, co i jak robią inni, którym dane jest mieć możliwość pracowania w bardziej współczesnej rzeczywistości. Zawsze twierdziłem, że własny rozwój mogą zapewnić przede wszystkim mazenia, które ta Konferencja może znakomicie kreować.

Życzę Organizatorom jak najbardziej pomyślnego jej przebiegu, a wszystkim uczestnikom interesujących obrad.

Proszę pamiętać również o obowiązkach towarzyskich, które powinny być traktowane równie poważnie jak uczestnictwo w obradach. Wszak następny Krajowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów odbędzie się dopiero za dwa lata.

Serdecznie pozdrawiam

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

Warszawa, czerwiec 2006 r.

# TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

**ALFRED STEFAN  
LASKIEWICZ**  
(1888–1969)

Urodził się 26.12.1888 r. w Niżankowicach koło Przemyśla, syn okulisty Alfreda Ignacego i Janiny z d. Schier, wnuk Franciszka, lekarza. Gimnazjum ukończył we Lwowie i tamże Wydział Lekarski Uniwersytetu Lwowskiego, uzyskując dyplom lekarza 12.04.1913 r. W latach 1912–1913 uczęszczał do kliniki prof. L. Rydygiera. Za zachętą prof. Antoniego Jurasza seniora i z listem polecającym do prof. O. Chiariego wyjechał we wrześniu 1913 r. na studia otolaryngologiczne do Wiednia. Kilkuletnie kształcenie się w klinice umożliwiło mu przyznanie stypendium im. Barczewskiego. W Wiedniu pracował w klinikach profesorów O. Chiariego, V. Urbantschitscha, A. Eiselsberga i G. Alexandra. Od lipca 1914 do listopada 1915 r. był etatowym młodszym asystentem kliniki prof. O. Chiariego. W listopadzie 1915 r. został powołany do armii austriackiej i pracował w oddziałach chirurgicznych szpitali wojskowych na Węgrzech, na terenie Moraw i w Trieście. W końcu 1918 r. wstąpił do Wojska Polskiego w stopniu kapitana i otrzymał przydział do Szpitala Wojskowego w Krakowie. Po zdemobilizowaniu, od marca 1919 r. do kwietnia 1922 r., pracował jako adiunkt Kliniki Laryngologicznej UJ. W tym okresie przebywał dwa miesiące w Klinice Chorób Uszu, Nosa i Szyi prof. W. Wittmaacka w Jenie.

Na zaproszenie prof. A. Jurasza seniora, kierownika Kliniki Otolaryngologicznej Uniwersytetu Poznańskiego, przeszedł w lipcu 1922 r. do pracy w tej klinice, dysponującej tylko ambulatorium otolaryngologicznym. W lutym i marcu 1923 r. przebywał w celach naukowych w klinice laryngologicznej prof. P. Sebilleau w Paryżu. Po śmierci prof. A. Jurasza objął w sierpniu 1923 r. stanowisko zastępcy kierownika Kliniki Otolaryngologicznej UP. W czerwcu 1926 r. otworzył klinikę na 32 łóżka oraz stopniowo urządził salę do badań



endoskopowych, pracownię z aparatem Roentgena – diagnostycznym i leczniczym, fototerapię i inhalatorium oraz bibliotekę naukową. W 1930 r. klinikę wyposażył w audiometr zwany otoaudiometrem. W 1932 r. z jego inicjatywy otwarto przy klinice Poradnię Wad Mowy i Głosu. W czerwcu 1927 r. habilitował się na podstawie pracy nt. „O tkance adenoidalnej krtani ludzkiej” i „O zachowaniu się tkanki łącznej w przewlekłym zapaleniu migdałka podniebiennego i gardłowego”. Przewód habilitacyjny został przeprowadzony pod kierownictwem prof. J. Szmurły na Wydziale Lekarskim USB w Wilnie. W listopadzie 1929 r. został mianowany profesorem nadzw., a w czerwcu 1938 r. profesorem zw. otolaryngologii. W okresie swej 17-letniej pracy na Uniwersytecie Poznańskim zorganizował nowoczesną i najlepiej wyposażoną w instrumentarium i aparaturę klinikę otolaryngologiczną w kraju, która stała się prawdziwym ośrodkiem pracy naukowej i kształcenia specjalistów. Jako aktywny profesor uniwersytetu odwiedził większość wybitnych europejskich ośrodków naukowych otolaryngologicznych i z każdej zagranicznej podróży przywoził

do kraju najnowsze zdobycze naukowe w zakresie diagnostyki i leczenia. Wyszkolił z wielką gorliwością 30 asystentów i uczniów na znakomitych specjalistów, z których czterech zostało profesorami i kierownikami katedr otolaryngologicznych: J. Iwaszkiewicz, J. Małecki, A. Radziwiński i A. Zakrzewski, trzech – docentami: T. Gerwel, M. Łączkowska, R. Rabiński, a wielu ordynatorami oddziałów szpitalnych. Od 1935 r. organizował coroczne dwutygodniowe kursy dokształcające i operacyjne dla otolaryngologów.

Dnia 20.08.1939 r. został powołany do Wojska Polskiego na stanowisko ordynatora szpitala wojskowego. Brał udział w działaniach wojennych i 17.09.1939 r. przeszedł do Rumunii. Przez 3 miesiące przebywał w obozie jenieckim. Dzięki uzyskaniu stypendium Rockefellera wyjechał do Bukaresztu, gdzie do końca 1941 r. uczęszczał do kliniki otolaryngologicznej prof. Metzianu. Następnie przedostał się do Persji i wstąpił do II Korpusu gen. W. Andersa. W 1943 r. został zwolniony z wojska i skierowany do pracy w Polskim Czerwonym Krzyżu w Tel Awiwie. W grudniu 1947 r. wyjechał do Anglii, zamieszkał w Londynie, gdzie w 1949 r. otrzymał prawo wykonywania zawodu. Odwiedzał najlepiej zorganizowane oddziały otolaryngologiczne Londynu, gdzie śledził najnowsze zdobycze techniki operacyjnej i był nadal czynny jako operator. Nie zaprzestał pracy naukowej i pilnie śledził piśmiennictwo otolaryngologiczne, a swoje prace ogłaszał w europejskich, amerykańskich i polskich czasopismach. Na bieżąco był zorientowany w rozwoju postępów naukowych naszej specjalności w wielu ośrodkach otolaryngologicznych świata. Z krajem utrzymywał ściśle więzy i żywo interesował się rozwojem polskiej otolaryngologii. Z nadzwyczajną gościnnością przyjmował w swoim domu w Londynie swych dawnych asystentów, wprowadzając ich do szpitali, klinik i angielskich towarzystw naukowych. Był znakomitym znawcą muzyki i miłośnikiem sztuki; znał galerie największych ośrodków świata.

Był zawsze wytrawnym i systematycznie pracującym naukowcem przez cały okres swojej działalności lekarskiej. Pozostawił imponującą liczbę 250 publikacji naukowych, w których opracował każdą dziedzinę otolaryngologii. Prace ogłosił w ośmiu polskich i osiemnastu europejskich i amerykańskich czasopismach lekarskich. 195 prac poświęcił zagadnieniom klinicznym chorób uszu, nosa, gardła i krtani, omawiając zawsze

maksymalnie wartościowe i nowoczesne metody diagnostyczne i lecznicze. W pracach doświadczalnych omówił badania bakteriologiczne i serologiczne w ożeniu i twardzieli, badania nad chorobą kesonową oraz badania nad czynnością aparatu nerwowego krtani, prowadzone z fizjologiem prof. L. Byszewskim. 19 prac poświęcił historii medycyny, a 11 prac zasługom naukowym lekarzy i uczonych pracujących na uniwersytetach polskich. Oceniał pięć podręczników otolaryngologii prof. Jana Szmurły i dwie monografie dr T. Wąsowskiego. W Polskim Przeglądzie Otolaryngologicznym zamieścił liczne streszczenia prac otolaryngologicznych z niemieckich, austriackich i francuskich czasopism lekarskich.

Był członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego, jego prezesem w latach 1937–1939, wiceprezesem w latach 1922–1930 i prezesem w latach 1930–1939 Sekcji Poznańsko-Pomorskiej towarzystwa. Podczas pobytu w Tel Awiwie był wiceprzewodniczącym Polskiego Towarzystwa Naukowego im. M. Kopernika w Palestynie, a w Londynie – wiceprzewodniczącym Komisji Lekarskiej Polskiego Towarzystwa Naukowego na Obczyźnie. Był członkiem Collegium Otolaryngologicum Amicitiae Sacrum (1932), The Royal Society of Medicine (1938), Laryngological and Otological Society of the Royal Society of Medicine (1951) i Rumuńskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego, członkiem korespondentem Societé Francaise dé Oto-Rhino-Laryngologie (1934) i Węgierskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego (1939). Był członkiem honorowym Soc. Oto-Rhino-Laryngologie Espanola de Madrid (1932), Socjeta Oto-Laryngologica Ital-iana, Bułgarskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego (1937), Collegium Oto-laryngologicum Amicitiae Sacrum, Austriackiego Towarzystwa Otolaryngologicznego, Niemieckiego Towarzystwa Otolaryngologicznego i Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologicznego (1958).

Uczony o niepospolitej pracowitości i jeden z najbardziej zasłużonych lekarzy dla polskiej otolaryngologii

Zmarł w szpitalu St. Mary's Abbott w Londynie i pochowany został na miejscowym cmentarzu Gunnersburry 9.11.1969 r.

Żonaty był z Władysławą z domu Strumińską. Miał dwie córki: Bożenę, otolaryngologa, i Joannę. Obie mieszkają w Londynie. ●

prof. dr med. Andrzej Kierzek

# ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH: KLASYFIKACJA I DEFINICJE

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski, lek. Paweł Szwedowicz

## RHINOSINUSITIS: CLASSIFICATION AND DEFINITIONS

Rhinosinusitis is a complex disease which is still not fully understood. It has variety of symptoms that may negatively affect quality of life. In order to provide the patients with an efficient diagnosis and effective treatment it is necessary to have the uniform classification and clear definitions of the disease. The objective of this review is to present current state of knowledge of this subject.

(Mag. ORL, 2006, SUPPLEMENT IX, 6–10)

## KEY WORDS:

rhinosinusitis, classification, definitions

Zapalenie zatok przynosowych (ZZP) jest schorzeniem coraz powszechniejszym. Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych ZZP występuje częściej niż zapalenie stawów czy nadciśnienie tętnicze (Slavin 1991). Jest to choroba o bogatej symptomatologii, dolegliwości z nią związane odbijają się negatywnie na jakości życia i mogą znacząco upośledzać codzienne funkcjonowanie pacjenta (Gliklich i Metson 1995). Pomimo upływających lat etiologia i patogenezą ZZP nadal nie są do końca poznane, a istniejące teorie są tematem burzliwych dyskusji. Panuje natomiast zgodna opinia, że nie ma pojedynczego czynnika sprawczego, który w pełni mógłby wyjaśnić wszystkie objawy patologiczne choroby oraz różnorodność jej obrazu klinicznego. Opracowanie schematów postępowania diagnostyczno-terapeutycznego jest w związku z tym bardzo trudne i wymaga przeprowadzenia kolejnych badań dotyczących wszystkich postaci klinicznych ZZP.

## Klasyfikacja ZZP

Od wielu lat w Stanach Zjednoczonych są regularnie powoływane multidyscyplinarne grupy robocze, których zadaniem jest opracowanie standardów postępowania w zapaleniu zatok przynosowych. W wyniku prac grupy roboczej (Rhinosinusitis Task Force – RSTF) powołanej przez The American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) w 1996 r. stworzono obowiązującą do dziś klasyfikację ZZP oraz robocze definicje, które miały być punktem wyjścia dla prac kolejnych paneli dyskusyjnych. Ustalenia RSTF opracowali i opublikowali Lanza i Kennedy w 1997 r. Określenie *sinusitis* (zapalenie zatok przynosowych) zastąpiono terminem *rhinosinusitis* (zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych) jako lepiej oddającym naturę zmian zapalnych i zakaźnych, z jakimi mamy do czynienia. Uczyniono tak, ponieważ zapalenie zatok przynosowych niezmiernie rzadko występuje bez jednoczesnego zapalenia błony śluzowej jamy nosa (*rhinitis*) i najczęściej jest przez tę patologię poprzedzone.

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Ustalono również listę głównych i dodatkowych objawów klinicznych pozwalających na rozpoznanie ZZP.

**Objawy główne:** ból/ucisk w obrębie twarzy, niedrożność/blokada nosa, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, zaburzenia węchu, wydzielina ropna w jamach nosa (stwierdzana w rynoskopii przedniej), gorączka (tylko w przebiegu ostrego ZZP).

**Objawy dodatkowe:** bóle głowy, gorączka (z wyjątkiem ostrego ZZP), nieprzyjemny zapach z ust, osłabienie, bóle zębów, kaszel, ból/ucisk/uczucie pełności w uchu.

Na podstawie występowania objawów klinicznych oraz czasu trwania choroby podzielono

zapalenie zatok przynosowych na 5 grup: 1) ostre zapalenie zatok przynosowych, 2) podostre zapalenie zatok przynosowych, 3) przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, 4) nawracające ostre zapalenie zatok przynosowych, 5) zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Symptomatologię i czas trwania poszczególnych postaci ZZP przedstawiono w **tabeli 1**. W klasyfikacji tej pominięto całkowicie czynnik etiologiczny ze względu na złożoność mechanizmów patofizjologicznych i brak ich pełnego zrozumienia, zwłaszcza w odniesieniu do przewlekłej postaci choroby. Od tego momentu zaczęto odstępować od tezy, że przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) można zawsze wytłumaczyć blokadą

**Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń zatok przynosowych (Lanza, Kennedy 1997; Benninger i in. 2003)**

Postać	Czas trwania	Rozpoznanie bardzo prawdopodobne	Różnicowanie	Uwagi
OSTRE ZZP	do 4 tygodni	≥2 objawów głównych, 1 objaw główny i 2 dodatkowe lub wydzielina ropna w jamach nosa w rynoskopii przedniej	1 objaw główny lub ≥2 objawy dodatkowe	gorączka lub ból twarzy jako pojedynczy objaw nie przemawiają za rozpoznaniem ostrego ZZP
PODOSTRE ZZP	4-12 tygodni	jak w przewlekłym ZZP	jak w przewlekłym ZZP	całkowite ustąpienie dolegliwości po skutecznym leczeniu zachowawczym
PRZEWLEKŁE ZZP	≥12 tygodni	≥2 objawów głównych, 1 objaw główny i 2 dodatkowe lub wydzielina ropna w jamach nosa w rynoskopii przedniej	1 objaw główny lub ≥2 objawy dodatkowe	ból twarzy jako pojedynczy objaw nie przemawia za rozpoznaniem przewlekłego ZZP
NAWRACAJĄCE OSTRE ZZP	≥4 epizody w ciągu roku, każdy trwający ≥7-10 dni, brak objawów przewlekłego ZZP	jak w ostrym ZZP		
ZAOSTRZENIE PRZEWLEKŁEGO ZZP	nagłe pogorszenie stanu przewlekłego, powrót do stanu wyjściowego po leczeniu zachowawczym			

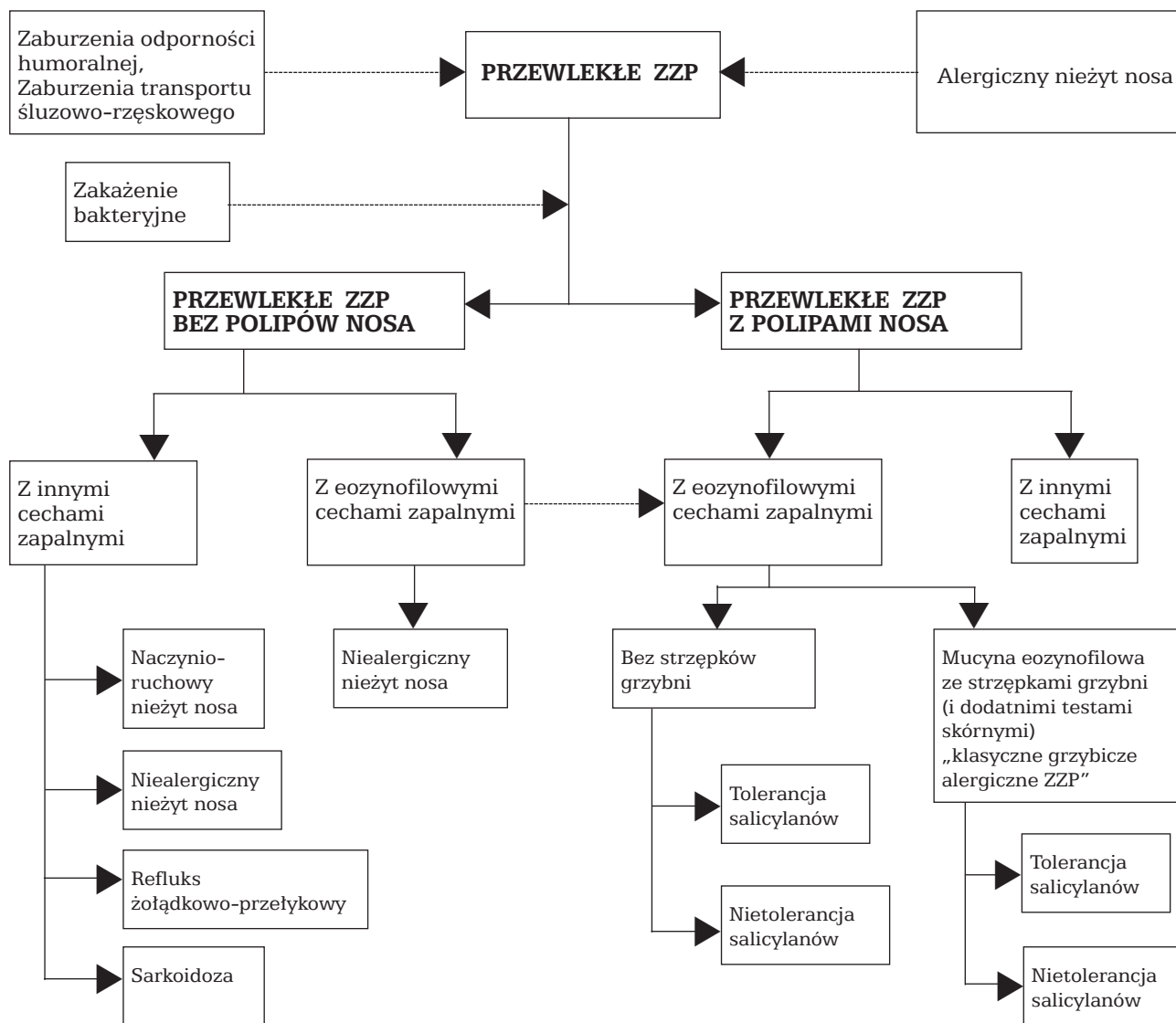
ujść zatok i przetrwałą infekcją bakteryjną. Za-  
uważono, że ta postać ZZZP ma znaczącą kompo-  
nentę zapalną, która może być wywołana niezale-  
żnie lub łącznie przez wiele różnych czynników.

### Przewlekłe ZZZP

Ze względu na niezwykłość przewlekłego  
zapalenia zatok przynosowych, powołana  
w styczniu 2002 roku kolejna grupa robocza  
ograniczyła swoją pracę do tej właśnie postaci  
ZZP. Tym razem działalność grupy była finanso-  
wana przez Sinus and Allergy Health Partner-  
ship (SAHP). Opublikowane w 2003 r. wnioski  
z prac komisji zostały zaaprobowane przez The  
American Academy of Otolaryngology-Head and  
Neck Surgery, The American Academy of Otolaryngic Allergy oraz The American Rhinologic Society (Benninger i in. 2003). Biorąc pod uwagę utrzymujące się kontrowersje na temat etiologii i patofizjologii PZZP postanowiono zdefiniować to schorzenie w możliwie jak najprostszej formie, która pozwoliłaby osiągnąć zgodne stanowisko i mogła być z powodzeniem stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w pracach badawczych.

ryngic Allergy oraz The American Rhinologic Society (Benninger i in. 2003). Biorąc pod uwagę utrzymujące się kontrowersje na temat etiologii i patofizjologii PZZP postanowiono zdefiniować to schorzenie w możliwie jak najprostszej formie, która pozwoliłaby osiągnąć zgodne stanowisko i mogła być z powodzeniem stosowana zarówno w praktyce klinicznej, jak i w pracach badawczych.

**Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych określono jako grupę schorzeń charakteryzujących się stanem zapalnym błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych, utrzymującym się przez co najmniej 12 tygodni.**



Ryc. 1. Kliniczna klasyfikacja przewlekłego ZZZP (Meltzer i in. 2004)

Tabela 2. Uzgodnione definicje ZZP z wytycznymi do prowadzenia badań klinicznych (Meltzer i in. 2004)

ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (ZZP)				
	Ostre (prawdopodobnie bakteryjne) ZZP	Przewlekłe ZZP bez polipów nosa	Przewlekłe ZZP z polipami nosa	Grzybicze, alergiczne ZZP
Charakter objawów klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>● objawy utrzymujące się od 10 do 28 dni</li> <li>● ciężka postać choroby (obecność wydzieliny ropnej przez 3-4 dni oraz wysoka gorączka)</li> <li>● pogorszenie stanu chorego (objawy, które pierwotnie ustępowały, nasiliły się w ciągu pierwszych 10 dni)</li> </ul>	objawy przez $\geq 12$ tygodni	objawy przez $\geq 12$ tygodni	objawy przez $\geq 12$ tygodni
Objawy niezbędne do rozpoznania	wymagane: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa lub</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>	wymagane $\geq 2$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>	wymagane $\geq 2$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● zaburzenia węchu</li> </ul>	wymagane $\geq 1$ z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● wydzielina ropna w jamach nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● zaburzenia węchu</li> <li>● ból/ucisk/uczucie pełności w obrębie twarzy</li> </ul>
Dokumentacja obiektywna	wymagane jedno z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>● stwierdzenie ropnej wydzieliny w jamach nosa:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– poza przedsionkiem nosa - w rinoskopii przedniej lub badaniu endoskopowym</li> <li>– sływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła</li> </ul> </li> <li>● cechy ostrego ZZP w badaniu radiologicznym</li> </ul>	wymagane oba: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu wykluczenia obecności polipów w przewodzie nosowym środkowym i stwierdzenia cech stanu zapalnego w tej okolicy</li> <li>● TK cechy ZZP</li> </ul>	wymagane oba: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu potwierdzenia obecności polipów w przewodzie nosowym środkowym</li> <li>● TK - potwierdzenie obustronnie występujących zmian polipowatych błony śluzowej nosa</li> </ul>	wymagane: <ul style="list-style-type: none"> <li>● badanie endoskopowe w celu stwierdzenia alergicznego śluzu i cech stanu zapalnego</li> <li>● TK lub MR – cechy ZZP</li> <li>● IgE grzybiczo-swoiste (testy skórne lub badania krwi)</li> <li>● brak cech naciekania tkanek przez grzybnię w badaniu histologicznym</li> </ul> inne (nie wymagane) metody badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>● hodowle grzybów</li> <li>● całkowite miano IgE</li> <li>● więcej niż jedno badanie obrazowe (TK i MR)</li> </ul>

Grupa ta określiła również czynniki ogólne, miejscowe i środowiskowe jednoznacznie związane z PZZP. Do czynników ogólnych zaliczono: alergię, zaburzenia układu odporności, czynniki genetyczne i wrodzone, zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego oraz zaburzenia endokrynologiczne. Za znaczące czynniki miejscowe uznano: odmienności anatomiczne, zmiany nowotworowe, nabyte zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego. Natomiast z czynników środowiskowych wymieniono: drobnoustroje (wirusy, bakterie, grzyby), chemikalia, zanieczyszczenia, dym, leki, urazy oraz zabiegi chirurgiczne.

### Strategia badań klinicznych

W ostatnich latach zapalenie zatok przynosowych jest coraz szerzej postrzegane jako poważny problem zdrowotny. W 2004 r. w organizowanie grupy roboczej zaangażowało się już pięć amerykańskich towarzystw naukowych: The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, The American Academy of Otolaryngic Allergy, The American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, The American College of Allergy, Asthma and Immunology oraz The American Rhinologic Society (Meltzer i in. 2004). W dwudniowej konferencji wzięło udział 30 ekspertów z różnych dziedzin medycyny (otolaryngologii, alergologii, immunologii, chorób zakaźnych i radiologii). Osiągnięto porozumienie co do definicji i strategii badań klinicznych dotyczących czterech rodzajów zapalenia zatok przynosowych: 1) ostrego, prawdopodobnie bakteryjnego ZPP, 2) przewlekłego ZPP bez polipów, 3) przewlekłego ZPP z polipami, 4) klasycznego grzybiczego alergicznego ZPP. Dla każdej z wymienionych postaci ZPP określono charakterystyczne objawy kliniczne, kryteria diagnostyczne, metody monitorowania postępu badań klinicznych oraz narzędzia oceny stopnia nasilenia dolegliwości i oceny komfortu życia. Podsumowanie opracowanych definicji oraz wytycznych dla badań klinicznych przedstawiono w **tabeli 2**.

Kolejnym ważnym tematem konferencji był podział przewlekłego zapalenia zatok przynosowych na podklasy. Opracowany projekt klasyfikacji PZZP przedstawiono na **rycynie 1**. Rozróżnia się w nim czynniki bezpośrednio związane z chorobą oraz leżące u jej podłoża. Co prawda zrobiono to arbitralnie, niemniej w sposób praktyczny i ułatwiający klasyfikację PZZP. Najważniejszymi cechami różnicującymi poszczególne podklasy PZZP są: obecność lub brak polipów nosa, obecność lub brak eozynofilowych lub innych czynników zapalnych, obecność lub brak strzępków

grzybni w śluzie zatok. Pomimo że zakażenie bakteryjne jako bezpośredni czynnik sprawczy PZZP wciąż budzi wiele kontrowersji, to jednak uważa się, że bez wątpienia jest potencjalnie ważnym czynnikiem zarówno w przypadku PZZP z polipami nosa, jak i bez polipów. Podobnie inne czynniki leżące u podłoża choroby lub do niej predysponujące, takie jak zaleganie śluzu, zaburzenia odporności humoralnej, nieprawidłowy transport śluzowo-rzęskowy i alergiczny nieżyt nosa, są niezmiernie ważne i zostały wymienione. We wcześniejszych pracach pośród czynników predysponujących wymieniane były również odmienności anatomiczne, aczkolwiek dostępne wyniki badań nie potwierdzają takiej ich roli. Dokładny podział PZZP w zależności od rodzaju czynników zapalnych wymaga oceny histopatologicznej błony śluzowej i śluzu zatok przynosowych. Obecnie w praktyce klinicznej nie jest to konieczne, ale dla celów badawczych informacje te są niezbędne.

### Podsumowanie

Niewątpliwie wyniki prac wszystkich grup badawczych pozwolą lepiej planować przyszłe badania kliniczne i prawdopodobnie zaowocują dokładniejszą diagnostyką i skuteczniejszą terapią zapalenia zatok przynosowych. Wciąż jednak konieczne jest opracowanie definicji dla pozostałych grup ZPP: ostrego, prawdopodobnie wirusowego ZPP, podostrego ZPP, nawracającego ostrego ZPP, zaostrzenia przewlekłego ZPP oraz eozynofilowego grzybiczego ZPP. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie [www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

### PIŚMIENNICTWO

- Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129 (3), 1-32.
- Gliklich R.E., Metson R. (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 104-109.
- Lanza D.C., Kennedy D.W. (1997) Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117 (3 Pt 2), 1-7.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131 (6), 1-62.
- Slavin R.G. (1991) Management of sinusitis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 39, 212-217.

# NEUTROFILOWE I EOZYNOFILOWE PRZEWLEKŁE ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Iwona Gromek, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

## NEUTROPHIL- AND EOSINOPHIL-DOMINATED CHRONIC RHINOSINUSITIS

Chronic rhinosinusitis can take a clinical form appearing without the development of nasal polyps or with nasal polyps. In these two distinct categories of the disease, different inflammatory cells – neutrophils or eosinophils play a role. Pathological mechanisms as well as causative factors involved in the development of chronic rhinosinusitis are discussed in the article.

(Mag. ORL, 2006, SUPPLEMENT IX, 11–23)

## KEY WORDS:

chronic rhinosinusitis; nasal polyps

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) może przebiegać bez polipów nosa bądź też z polipami. W każdej z tych postaci choroby komórkami odpowiedzialnymi za stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych mogą być neutrofile lub eozynofile.

Neutrofile są głównymi komórkami naciekowymi błony śluzowej w PZZP bez polipów nosa. Ten rodzaj PZZP występuje u chorych z zaburzeniami wentylacji i drenażu zatok przynosowych w następstwie odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej bądź też niealergicznym i nieeozynofilowym nieżytów błony śluzowej nosa lub w przebiegu nadprzełykowej postaci choroby refluksowej (ang. *supraesophageal reflux disease*, SERD). W PZZP bez polipów nosa, w których dominującą komórką zapalną jest neutrofil, dochodzi do hiperplazji komórek kubkowych, pogrubienia błony podstawnej oraz włóknienia warstwy podnabłonkowej. Rzęski komórek nabłonkowych zostają uszkodzone, a nabłonek walcowaty urzęsiony może w pewnych rejonach ulec metaplazji i przekształcić się w nabłonek płaski. Uszkodzenie funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego predysponuje do rozwoju zakażenia bakteryjnego i w ten sposób podtrzymuje trwanie PZZP. W wycinkach błony śluzowej zatok przynosowych uzyskanych od chorych z PZZP z przewagą neutrofilów stwierdza się wyższe stężenia IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosing factor*), IL-3, GM-CSF (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule*), mieloperoksydazy i ECP (ang. *eosinophil cationic protein*) w porównaniu z wycinkami grupy kontrolnej bez PZZP. Powyższy profil cytokinowo-mediatorowy jest podobny do stwierdzanego u chorych z ostrym infekcyjnym zapaleniem zatok przynosowych, co nasuwa podejrzenie, że u podłoża tej postaci PZZP leży niewyleczone zakażenie lub że jest ono odpowiedzią na przewlekłą infekcję zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Znacznie rzadziej neutrofile są dominującymi komórkami w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w przebiegu PZZP z polipami nosa. Taka postać choroby rozwija się głównie jako następstwo masywnego uszkodzenia funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego, a także wrodzonych i nabytych zaburzeń odporności miejscowej i ogólnej. Klasycznymi przykładami rozwoju PZZP z neutrofilowymi polipami nosa są mukowiscydoza i wrodzone zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego. Rozwój polipa choanalnego w przebiegu PZZP wiąże się również z występowaniem zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych z wyraźną przewagą neutrofilów. We wszystkich tych schorzeniach istotną rolę w przebiegu PZZP odgrywa zakażenie bakteryjne i z tym faktem wiąże się dominacja komórki neutrofilowej w tkance polipów nosa (Bachert i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Eozynofile są głównymi komórkami naciekowymi w PZZP z polipami nosa. W tej postaci choroby rozwijają się zmiany w błonie śluzowej, określane jako zwyrodnienie polipowate. Komórki nabłonkowe ulegają spłaszczeniu, a w warstwie podnabłonkowej gromadzi się płyn koloidowy złożony z albumin i innych białek osocza. Duże nagromadzenie płynu w warstwie podnabłonkowej tworzy pseudotorbiele, które mogą uwypuklać nabłonek, tworząc polipy. Między pseudotorbielami istnieje siateczka zbudowana z włókien fibronektyny, otoczona przez fibroblasty i eozynofile. Największe nacieki eozynofilowe powstają jednak na szczycie uwypuklenia tworzącego polip, tuż pod warstwą nabłonka. Otaczają one pseudotorbiele, tworząc na nich rodzaj „czapeczki”. Tak charakterystyczna budowa polipa nosowego nasunęła badaczom myśl, że pojawienie się pseudotorbieli zawierających wyznaczające albuminy osocza pod warstwą nacieku eozynofilowego jest sygnałem do formowania się polipa nosowego (Meltzer i in. 2004). Być może ma to związek z wydzielanym z ziarnistości pobudzonych eozynofilów głównym białkiem zasadowym (ang. *major basic protein*, MBP), które stymuluje napływ jonów  $\text{Na}^+$  i akumulację płynu w przestrzeni podnabłonkowej (Mygind 2000, Bernstein 2005, Bernstein i Kansal 2005). Jednocześnie inne elementy warstwy podnabłonkowej błony śluzowej, takie jak naczynia włosowate i gruczoły śluzowe, ulegają redukcji. Dochodzi także do zaniku włókien nerwowych w polipowato zmienionej błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. W tkance polipów nosa stwierdza się podwyższone stężenie następujących cytokin i chemokin: IL-1 $\alpha$ , IL-3, IL-5, IL-8, IL-13, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, RANTES (ang. *regulated*

*on activation T-cell expressed and secreted*), eotaksyny, a także zwiększoną ekspresję cząsteczek przylegania ICAM-1 i VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule*) oraz selektyn. W PZZP z eozynofilowymi polipami nosa profil cytokinowo-mediatorowy toczącego się procesu jest określany jako limfocytarny mieszany Th1/Th2, z nieznacznie większym udziałem cytokin i mediatorów zapalnych charakterystycznych dla limfocytów Th2 w przypadkach współistnienia alergii. Niezależnie jednak od tej niewielkiej różnicy zarówno nasilenie eozynofilii tkankowej, jak i zaawansowanie zapalenia eozynofilowego są podobne u chorych z PZZP z polipami nosa i alergią, jak i bez alergii. Również niezależnie od współistnienia alergii w polipach nosa stwierdza się wysokie stężenie histaminy, tryptazy i ECP. Podwyższenie poziomu histaminy i tryptazy świadczy o udziale mastocytów w rozwoju polipów nosa. Mastocyty, będące źródłem wielu mediatorów i cytokin, współuczestniczą w rozwoju zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Bachert i in. 2003, Benninger i in. 2003, Bernstein 2005, Meltzer i in. 2004).

Za klasyfikacyjnym rozdzieleniem PZZP na formę kliniczną bez polipów nosa, przebiegającą najczęściej z dominacją neutrofilów w nacieku zapalnym, oraz na postać z polipami nosa na podłożu zapalenia eozynofilowego może przemawiać także zróżnicowany profil cytokinowy przebudowy (ang. *remodeling*) błony śluzowej zatok przynosowych, do której dochodzi w wyniku toczenia się procesu zapalnego. Za wystąpienie przebudowy odpowiedzialny jest następujący zespół cytokin i czynników wzrostu: GM-CSF, TGF- $\beta$ 1 (ang. *transforming growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor*, EGF), IL-11 oraz metaloproteazy macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase*, *matrix metalloprotease*, MMP). W PZZP bez polipów nosa w wycinkach błony śluzowej zatok przynosowych stwierdza się znacznie większą ekspresję TGF- $\beta$ 1 w porównaniu z PZZP z polipami. TGF- $\beta$ 1, transformujący czynnik wzrostu, współuczestniczy m. in. w procesach naprawczych, zwiększając powstawanie składników macierzy pozakomórkowej. TGF- $\beta$ 1 działa chemotaktycznie na fibroblasty, wzmacnia produkcję kolagenu i fibronektyny, przyczyniając się do włóknienia i angiogenezy (Jakóbsiak i in.

1998, Tchórzewski 2000). Z działaniem TGF- $\beta$ 1 można wiązać charakterystyczny rodzaj przebudowy błony śluzowej i warstwy podśluzówkowej w PZZP bez polipów nosa z przewagą neutrofilów w nacieku zapalnym (Watelet i in. 2004). W PZZP z eozynofilowymi polipami nosowymi występuje natomiast znaczący wzrost aktywności MMP-7 i MMP-9 w fibroblastach błony śluzowej w porównaniu ze stwierdzaną w PZZP bez polipów nosa. Ostatnio pojawiła się koncepcja, że zaburzenie proporcji stężenia TGF- $\beta$ 1 oraz metaloproteaz w błonie śluzowej zatok przynosowych może być odpowiedzialne za retencję albumin i tworzenie pseudotorbieli w PZZP z polipami nosa (Meltzer i in. 2004).

Uważa się, że eozynofile są głównymi komórkami naciekowymi w 65–90% przypadków PZZP z polipami nosa (Bachert i in. 2003). Ze względu na kluczową rolę eozynofilów w rozwoju PZZP, a zwłaszcza postaci PZZP z polipami nosa, powstało pojęcie zespołu eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych, w którego skład wchodzi: klasyczne alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych bez IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny grzyba, eozynofilowe PZZP z polipami nosa bez obecności strzępek grzyba, zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, współwystępujące z nietolerancją NLPZ oraz ziarniniak eozynofilowy. Eozynofile mogą być również głównymi komórkami naciekowymi

błony śluzowej w niektórych postaciach nieżytów nosa, takich jak alergiczny nieżyt nosa czy niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*, NARES). Nieżyty te, początkowo ograniczone do błony śluzowej jamy nosowej, mogą być podłożem rozwoju zmian zapalnych w zatokach przynosowych i z tego powodu zalicza się je czasem do zespołu eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych. Obecność zapalenia eozynofilowego w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w większości przypadków predysponuje do rozwoju polipów nosa. Uważa się, że jedynie u chorych z alergicznym nieżytem nosa ryzyko wystąpienia polipów nosa nie jest większe niż w populacji ogólnej, mimo że w błonie śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych stwierdza się zwiększony odsetek eozynofilów. W zespole eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych występuje również wyraźnie podwyższone ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej (Meltzer i in. 2004).

Tabela 1 przedstawia podział zapaleń zatok przynosowych na neutrofilowe, eozynofilowe i inne – bez dominacji jednego rodzaju komórek zapalnych.

Wśród czynników odgrywających rolę w złożonej patogenezie neutrofilowych i eozynofilowych PZZP należy wymienić:

1. Czynniki zewnętrzne:
  - zakażenia (bakterie, grzyby),

**Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń zatok przynosowych na podstawie rodzaju komórek dominujących w nacieku zapalnym** (opracowano na podstawie Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004)

ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (ZZP)		
Eozynofilowe	Neutrofilowe	Inne
<ul style="list-style-type: none"> <li>● alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych bez IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny grzyba</li> <li>● eozynofilowe PZZP z polipami nosa bez obecności strzępek grzyba</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, współwystępujące z nietolerancją NLPZ</li> <li>● ziarniniak eozynofilowy</li> <li>● alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● NARES</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ostre, bakteryjne zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● bakteryjne zaostrzenie PZZP</li> <li>● zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego</li> <li>● zaburzenia odporności</li> <li>● mukowiscydoza</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych zębopochodne</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych w wyniku zalegania ciała obcego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ostre, wirusowe zapalenie zatok przynosowych</li> <li>● zapalenie zatok przynosowych z przerostem gruczołów śluzowych</li> <li>● hormonalne nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● zaburzenia odruchów czuciowo-autonomicznych w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych</li> <li>● zanikowe i uszkodzeniowe nieżyty nosa przebiegające z metaplastją płaskonabłonkową</li> <li>● odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej</li> </ul>

- leki, czynniki drażniące, substancje toksyczne, zanieczyszczenie powietrza,
  - urazy, operacje.
2. Czynniki wewnętrzne ogólne:
- zapalenie alergiczne,
  - niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (NARES),
  - nieżyty hormonalne,
  - nadprzełykowa postać choroby refluksowej (SERD),
  - zaburzenia odporności,
  - wrodzone zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego,
  - zaburzenia odruchów czuciowo-autonomicznych.
3. Czynniki wewnętrzne miejscowe:
- warunki anatomiczne,
  - nabyte zaburzenia ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego,
  - guzy (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

#### Patomechanizm neutrofilowych i eozynofilowych PZZP

**Bakterie** mogą odgrywać trojaką rolę w PZZP: jako bezpośredni czynnik infekcyjny, źródło superantygenów stymulujących rozwój procesu zapalnego oraz biofilmy. Odróżnienie dwóch zjawisk, tj. zakażenia i zapalenia, jest niezwykle istotne we współczesnym rozumieniu mechanizmu PZZP. Każde zakażenie bakteryjne wiąże się ze stanem zapalnym, ale nie każde zapalenie jest związane z zakażeniem. Bezpośrednia inwazja bakterii i rozwój zakażenia zatok przynosowych jest niewątpliwym czynnikiem sprawczym ostrego zapalenia zatok przynosowych. Jeżeli PZZP jest powikłaniem procesu ostrego, zakażenie bakteryjne wywołane tymi samymi lub innymi, nadkażającymi patogenami jest niejako *continuum* stanu poprzedzającego, w którym udział bakterii jest oczywisty. Niejednokrotnie PZZP rozwija się skrycie na podłożu innych czynników predysponujących i wówczas, jak twierdzą różni autorzy, rola bakterii nie jest już tak pewna (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004). Powstało nawet pojęcie nieinfekcyjnego PZZP, w którym mimo dołożenia wszelkich starań nie udaje się wyhodować bakterii z materiału pobranego z zatok przynosowych, a metoda reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) nie potwierdza zakażenia bakteryjnego (Meltzer i in. 2004). Dotyczy to głównie PZZP z polipami nosa, które w badaniu histologicznym klasyfikuje się jako eozynofilowe. Niemożność wykazania czynnika infekcyjnego niektórych postaci PZZP może się jednak

wiązać ze zmienioną formą flory bakteryjnej zatok przynosowych w stanie przewlekłego zapalenia, a nie z ich rzeczywistą sterylnością. Uważa się, że w PZZP zatoki przynosowe przestają być jałowe, jak ma to miejsce w stanie zdrowia, ponieważ zostają skolonizowane przez różne szczepy bakterii wskutek upośledzenia mechanizmów obronnych błony śluzowej. Kolonizacja zatok przynosowych nie oznacza jednak, że przewlekły stan zapalny jest rzeczywiście wywołany przez bakterie, gdyż może nie być wśród nich szczepów chorobotwórczych. Przyczyną ujemnych wyników posiewów materiału z zatok przynosowych może być zbyt mała ilość tych bakterii lub też wzajemne oddziaływanie bakteryjne na siebie, uniemożliwiające uzyskania hodowli.

Innym czynnikiem, utrudniającym wykazanie zakażenia bakteryjnego w PZZP, jest możliwość tworzenia przez bakterie chorobotwórcze biofilmów na błonie śluzowej zatok przynosowych. Biofilm bakteryjny, czyli wyższa jednostka organizacyjna kolonii bakteryjnej, jest dużym skupiskiem bakterii otoczonych śluzową macierzą, zbudowaną z wielocukrów, białek i kwasów nukleinowych, zwanych polimerowymi substancjami pozakomórkowymi (ang. *extracellular polymeric substances*, EPS) (Palmer 2005, Post i in. 2004). Bakterie wchodzące w skład biofilmu pozostają względem siebie w ścisłych relacjach, wzajemnie się chronią i podtrzymują trwanie skupiska. Początkowo potwierdzono występowanie biofilmu bakteryjnego na zwierzęcym modelu zapalenia zatok przynosowych oraz na stentach pozostających przez dłuższy czas w zachyłku czołowym chorych leczonych operacyjnie z powodu PZZP (Perloff i Palmer 2004, Perloff i Kountakis 2005). Następnie udowodniono występowanie biofilmów bakteryjnych u 80% chorych z PZZP (Palmer 2005, Sanchlement i in. 2005). Istnieniem biofilmów bakteryjnych można wytłumaczyć przejściową poprawę stanu chorego w czasie antybiotykoterapii, z ponownym pogorszeniem po zaprzestaniu leczenia. Antybiotyki nie działają bowiem na bakterie związane w biofilmie, a jedynie na oddzielone od niego w postaci planktonu. Ilość bakterii w planktonie może być niewielka, co uniemożliwia otrzymanie dodatnich wyników posiewów materiału z zatok przynosowych. Jedynym sposobem walki z biofilmem bakteryjnym wydaje się jego mechaniczne usunięcie, co może być jednym z czynników warunkujących powodzenie leczenia operacyjnego i pooperacyjnego oczyszczania jamy pooperacyjnej w obrębie zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Post i in. 2004). W badaniach, w których

udało się wyhodować bakterie z materiału pobranego z zatok przynosowych, uzyskiwano najczęściej szczepy: *Staphylococcus* koagulazoujemne, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* oraz pałeczki Gram-ujemne (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Winther i Gwaltney 2001). Trzy pierwsze rodzaje bakterii kolonizują górne drogi oddechowe jako flora komensalna. *Staphylococcus aureus* kolonizuje jamę nosową i nosogardło około połowy populacji (tzw. nosicielstwo), często traktowany jest jako zanieczyszczenie przy pobieraniu próbek na posiew (EPPoRNP 2005, Savolainen i in. 1986). Według niektórych doniesień wydaje się jednak prawdopodobne, że w warunkach zaostrzenia PZZP, przy odpowiednio dużym namnożeniu szczepów *Staphylococcus* koagulazoujemnych czy *Staphylococcus aureus*, mogą być one traktowane jako bakterie chorobotwórcze lub kopatogeny współdziałające z innymi bakteriami (Bhattacharyya i in. 2004, Meltzer i in. 2004, Winther i Gwaltney 2001). *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* to szczepy izolowane w większości ostrych zapaleń zatok przynosowych, zatem ich obecność w posiewach pobranych od osób z PZZP można wiązać ze związkiem przyczynowo-skutkowym tych dwóch stanów chorobowych. Pałeczki Gram-ujemne, a zwłaszcza flora mieszana złożona z kilku ich rodzajów, np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Proteus mirabilis*, izolowana jest szczególnie często po operacjach w obrębie zatok przynosowych, u chorych leczonych ogólnie glikokortykosteroidami lub po wielokrotnie powtarzanych antybiotykoterapiach (Benninger i in. 2003, Bhattacharyya i Kepnes 1999, Bhattacharyya i in. 2004, Kennedy 2004, Meltzer i in. 2004). Część autorów podkreśla również udział bakterii beztlenowych w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*) (Brook 2004). Niektórzy uważają jednak, że ich rola nie jest tak istotna, zwłaszcza u chorych po operacjach zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Chan i Hadley 2001). Ostateczne rozstrzygnięcie udziału bakterii beztlenowych w PZZP jest dość skomplikowane ze względu na trudności w uzyskaniu wiarygodnego materiału do posiewów w warunkach beztlenowych (Meltzer i in. 2004). Wydaje się, że udział bezpośredniego czynnika infekcyjnego w postaci zakażenia bakteryjnego odgrywa istotną rolę w PZZP, w którym stwierdza się naciek zapalny złożony głównie z neutrofilów (Benninger i in. 2003). Większość autorów jest zgodna,

że zakażenie bakteryjne odgrywa również rolę w zaostrzeniach PZZP z polipami nosa na podłożu zapalenia eozynofilowego – zmienia się wówczas przejściowo charakter nacieku stwierdzany w wycinkach z błony śluzowej zatok przynosowych, wzrasta procentowy udział neutrofilów przy względnym zmniejszeniu się odsetka eozynofiliów (Benninger i in. 2003, Sasama i in. 2005).

Drugą możliwą rolą bakterii w patomechanizmie PZZP jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej niezwiązanej bezpośrednio ze stanem zakażenia. Okazało się, że niektóre bakterie są źródłem egzotoksyn (inaczej enterotoksyn), które mogą stymulować limfocyty T do produkcji prozapalnych cytokin. Egzotoksyny te są superantygenami, ponieważ aktywują subpopulacje reprezentujące 30% limfocytów T, podczas, gdy klasyczne antygeny wywołują pobudzenie mniej niż 0,01% limfocytów T. Dodatkowo, superantygeny zachowują się jak klasyczne alergeny, indukując odpowiedź zależną od IgE (Bachert i in. 2002, Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Seiberling i in. 2005a). Najlepiej poznano rolę enterotoksyn *Staphylococcus aureus* (SAE), takich jak SAE-A, SAE-B oraz TSST-1 (ang. *toxic shock syndrome toxin-1*), jako superantygenów (Bachert i in. 2002). Stymulacja limfocytów T przez SAE-A lub SAE-B może powodować produkcję cytokin IL-2, IL-4, IL-5 oraz IFN- $\gamma$ . Dwie ostatnie cytokiny są odpowiedzialne m.in. za hamowanie apoptozy eozynofiliów. IL-2 i IL-4 pobudzają limfocyty B do przekształcenia się w plazmocyty i produkcji poliklonalnej IgE (Bachert i in. 2002, Benninger i in. 2003, Bernstein i Kansal 2005, Seiberling i in. 2005a). W polipach nosa stwierdzono 10-krotnie więcej plazmocytów niż w błonie śluzowej osób bez PZZP. Obserwowano znamienne wyższe stężenia specyficznej IgE przeciwko SAE (SAE-IgE) w polipach nosa i wycinkach błony śluzowej małżowiny nosowej dolnej chorych z PZZP w porównaniu z wycinkami uzyskanymi od osób zdrowych. Zjawisko nadprodukcji SAE-IgE występowało u 50–60% osób z PZZP, u 80–90% chorych z PZZP, polipami nosa, astmą i nietolerancją NLPZ, rzadko zaś stwierdzone było u ludzi zdrowych (Conley i in. 2004, Meltzer i in. 2004, Seiberling i in. 2005a, b). Podobnie wysokie stężenia specyficznej IgE wykazano w polipach nosa u chorych ze współistniejącą alergią i bez alergii. Poziom SAE-IgE dodatnio korelował ze stężeniem IL-5 w polipach i dodatnim wynikiem testów skórnych w 65% przypadków (Bachert i in. 2002, Bachert i in. 2003). Można zatem podejrzewać występowanie miejscowej produkcji specyficznej IgE, która aktywuje mastocyty, wiąże się z nimi i powoduje

ich degranulację. Uwolnione z mastocytów mediatory są silnie działającymi chemoatraktantami dla eozynofili. Na skutek tych dwóch mechanizmów: uwolnienia cytokin przez limfocyty Th oraz miejscowej nadprodukcji IgE i pobudzenia mastocytów, dochodzi do wystąpienia zapalenia eozynofilowego ze wszystkimi jego konsekwencjami w zatokach przynosowych, czyli rozwoju PZZP z polipami nosa (Benninger i in. 2003). *Staphylococcus aureus*, tak często kolonizujący zatoki przynosowe, może pełnić zatem istotną funkcję w patogenezie PZZP.

Udział bakterii w PZZP może wiązać się również z ich wpływem na rozwój przewlekłego stanu zapalnego ścian kostnych zatok przynosowych (*osteitis*). Wskazywać może na to obserwacja kliniczna, że operacyjne usunięcie zmienionej błony śluzowej zatok przynosowych nie gwarantuje ustąpienia stanu zapalnego, podczas gdy wycięcie błony śluzowej wraz z przegrodami kostnymi komórek sitowia umożliwia prawidłowe gojenie. W badaniach potwierdzono histopatologiczne cechy stanu zapalnego obejmującego struktury ścian kostnych zatok przynosowych. Wykazano również znacznie bardziej intensywną przebudowę tkanki kostnej (ang. *bone turnover*) u chorych z PZZP w porównaniu z grupą kontrolną (Chiu 2005, Giacchi i in. 2001, Kennedy i in. 1998, Kennedy 2004). Dotychczas nie udało się u ludzi wykazać obecności bakterii w obrębie kości zatok przynosowych, aczkolwiek wiadomo, że wykrycie czynnika infekcyjnego w zakażonej kości może być trudne. Na modelu zwierzęcym wywołano zapalenie błony śluzowej zatok przynosowych przez zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus* i wykazano szerzenie się stanu zapalnego na *mucoperiosteum* i dalej w kości wzdłuż kanałów Haversa. Zmiany zapalne występowały w kości w miejscach odległych od pierwotnego zakażenia bakteryjnego. W ponad połowie przypadków przekraczały linię środkową ciała i obejmowały przez ciągłość zatoki przynosowe po przeciwnej stronie w stosunku do zakażenia bakteryjnego. Zmiany odpowiadające *osteitis* początkowo charakteryzowały się poszerzeniem kanałów Haversa i zwiększonym ich unaczynieniem, a następnie wystąpieniem nacieków z komórek zapalnych i włóknieniem. Ostatnim stadium, według zaproponowanej klasyfikacji histopatologicznej, była destrukcja kostna (Giacchi i in. 2001). W badaniach CT zmiany w kościach zatok przynosowych są określane jako ich pogrubienie i zwiększenie gęstości kostnej, jak również jako rozrzedzenia kostne i zanik ścian kostnych. Być może ma to związek z różnie zaawansowanym procesem *osteitis*

w PZZP (Tuszyńska i in. 2005). Podsumowując, zmiany zapalne w ścianach kostnych zatok przynosowych mogą być wywołane:

- bezpośrednim zakażeniem bakteryjnym, którego dotychczas nie udało się wykazać ze względu na niedoskonałość metod diagnostycznych,
- szerzeniem się stanu zapalnego z błony śluzowej zatok przynosowych, bez obecności czynnika infekcyjnego w tkance kostnej,
- zwiększonym ciśnieniem wewnątrz zatok przynosowych, które wywiera wpływ na ściany kostne, powodując ich stan zapalny i przebudowę (Giacchi i in. 2001, Meltzer i in. 2004).

**Strzępki grzybów** różnych gatunków w śluzie pobranym z zatok przynosowych stwierdzono zarówno u chorych z PZZP, jak i u ludzi zdrowych. Odpowiednia technika pobierania i przygotowywania śluzu pozwala wykryć strzępki w bezpośrednim badaniu mikroskopowym, jak również umożliwia hodowlę grzybów i ich identyfikację gatunkową. Niedawno wprowadzona metoda oparta na uwidocznieniu chityny znajdującej się w błonie komórkowej grzybów za pomocą przeciwciał oznakowanych fluorescencją dodatkowo poprawiła statystykę ich wykrywalności. Jeszcze nowocześniejsza metoda diagnostyczna, tj. reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR), pozwala stwierdzić obecność DNA grzyba zarówno w śluzie z zatok przynosowych, jak i w tkance polipów nosowych. Występowanie DNA grzyba w tkance człowieka wiąże się najprawdopodobniej z procesem prezentacji antygenów komórkom układu odpornościowego i zapoczątkowaniem reakcji na antygen grzyba. Nie ma ona związku z cechami inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych (Gosepath i Mann 2005). Według niektórych badań częstość występowania strzępek grzybów lub ich antygenów w zatokach przynosowych sięga 100% zarówno w grupie chorych z PZZP, jak i ludzi zdrowych (Benninger i in. 2003, Luong i Marple 2005, Meltzer i in. 2004, Ponikau i in. 1999). Strzępki grzybów mogą być zatem traktowane wyłącznie jako powszechnie spotykane zanieczyszczenie zatok przynosowych, pochodzące z wdychanego powietrza. Dotychczas prowadzone badania wyjaśniające, czy grzyby są znaleziskiem przypadkowym, czy odgrywają istotną rolę w patogenezie PZZP, wydają się jednak wskazywać na ich szczególne znaczenie. Według niektórych badaczy rola grzybów polega na wywoływaniu reakcji immunologicznej wyłącznie u chorych do niej predysponowanych.

Reakcja ta nie ma związku z IgE-zależną nadwrażliwością człowieka na antygeny grzyba, a wiąże się prawdopodobnie z ich działaniem jako superantygenów i stymulacją produkcji IL-5, IL-13 oraz IFN- $\gamma$  przez szczególnie uwrażliwione limfocyty Th. IL-5 jest najsilniejszą znaną cytokiną indukującą rozwój zapalenia eozynofilowego, IL-13 pobudza ekspresję VCAM-1 na komórkach śródbłonna, stymulując selektywną migrację eozynofilów do tkanek, a IFN- $\gamma$  m.in. hamuje apoptozę eozynofilów. Głównym źródłem IL-5 w tkankach pobranych z zatok przynosowych chorych z PZZP są limfocyty T, w mniejszym stopniu eozynofile i mastocyty. Po stymulacji *in vitro* wyciągiem z grzyba z gatunku *Alternaria* stwierdzono wzrost produkcji IL-5, IL-13 i IFN- $\gamma$  w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (limfocytach i innych komórkach prezentujących antygen) wyłącznie chorych z PZZP. Nie obserwowano tego zjawiska u ludzi zdrowych. Tylko 28% chorych z PZZP w tym badaniu miało stwierdzone podwyższone IgE specyficzne dla antygenów grzyba *Alternaria*. Nie stwierdzono istotnych różnic w wytwarzaniu IL-5 przez limfocyty chorych z PZZP i alergią oraz PZZP bez alergii, zatem IgE-zależna nadwrażliwość nie odgrywała w tej reakcji roli. Wykazano jedynie znacznie wyższe stężenie specyficznej IgG dla antygenów grzyba *Alternaria* w grupie chorych z PZZP w porównaniu z ludźmi zdrowymi; stężenie to korelowało z produkcją IL-5. Podwyższone stężenie specyficznej IgG dla antygenów grzyba *Alternaria* może świadczyć o masywnej ekspozycji układu odpornościowego chorego z PZZP na antygen grzyba (Sasama i in. 2005). Odpowiedź na pytanie, co powoduje, że limfocyty T niektórych ludzi są szczególnie uwrażliwione i reagują na antygeny grzyba nadprodukcją cytokin wywołujących zapalenie eozynofilowe, pozostaje nieznana. Szczególną rolę grzybów w patogenezie choroby potwierdza również charakterystyczny wygląd preparatów śluzu eozynofilowego, pobranego od chorych z PZZP. Jeśli strzępki grzyba znajdują się w śluzie, największe nagromadzenie eozynofilów i produktów ich degranulacji oraz rozpadu (kryształy Charcota-Leydena) obserwuje się w najbliższym sąsiedztwie strzępek. Istnieje również teoria o migracji eozynofilów z tkanki objętej zapaleniem eozynofilowym do śluzu eozynofilowego, występującej wyłącznie u osób z PZZP. Ostatnio wykazano, że grzyby wywołują *in vitro* degranulację eozynofilów i uwolnienie z nich białek zasadowych działających cytotoksycznie na komórki nabłonkowe wyściełające zatoki przynosowe. Po odpowiednim przygotowaniu preparatu śluz eozynofilowy

stwierdzono u 100% chorych z PZZP, u których dominują nacieki eozynofilowe. Jedynie u 37% chorych potwierdzono wzrost w surowicy stężenia IgE specyficznego dla grzybów oraz u 7% wykazano lokalne wytwarzanie IgE przeciwko antygenom grzyba (Sasama i in. 2005, Gosepath i Mann 2005). Wyniki tych badań po raz kolejny zaprzeczają hipotezie, jakoby rola grzybów w patogenezie PZZP wiązała się wyłącznie z klasycznym zespołem alergicznego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS). Dlatego wprowadzono pojęcie eozynofilowego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych jako szerszego i obejmującego przypadki przebiegające bez nadwrażliwości IgE-zależnej na antygeny grzyba. Według najnowszej definicji w celu rozpoznania klasycznego zespołu AFRS wymagane jest stwierdzenie:

1. Co najmniej jednego z objawów subiektywnych PZZP (wydzielina śluzowo-ropna w jamie nosowej i/lub spływanie jej do nosogardła, zaburzenia drożności nosa, bóle rozpierające twarzy, upośledzenie węchu).

2. Obecności zmian zapalnych widocznych w rynoskopii przedniej (po obkurczeniu błony śluzowej) lub w badaniu endoskopowym, takich jak gęsty alergiczny śluz (ze strzępkami grzyba i nagromadzeniem wokół nich degranulujących eozynofilów) oraz obrzęku błony śluzowej lub polipów w przewodzie nosowym środkowym.

3. Nadwrażliwości typu I z obecnością specyficznej IgE dla antygenów grzybów, potwierdzonej testami skórnymi lub oznaczeniem w surowicy.

4. Braku cech histologicznych inwazyjnej postaci grzybicy zatok przynosowych.

5. Prawidłowej funkcji układu odpornościowego.

6. W badaniach naukowych – charakterystycznego obrazu w CT zatok przynosowych (masywne zmiany przerostowe błony śluzowej, ewentualnie z obszarami hiperdensyjnego zacięnienia lub zaniku ścian kostnych).

Aby rozpoznać AFRS, obecnie nie jest konieczne wyhodowanie grzybów z materiału pobranego z zatok przynosowych oraz udokumentowanie podwyższonego stężenia całkowitej IgE w surowicy. Co ważne, według najnowszej definicji polipy nosowe nie są bezwzględnie wymaganiem kryterium – inne cechy stanu zapalnego w przewodzie nosowym środkowym przy współistnieniu pozostałych warunków wystarczają do rozpoznania AFRS (Meltzer i in. 2004). Wydaje się zatem, że AFRS jest odrębną, ściśle zdefiniowaną jednostką w grupie schorzeń zaliczanych do PZZP.

Stwierdzane w niektórych badaniach blisko 100% występowanie strzępków grzybów lub ich antygenów w śluzie zatok przynosowych nie musi być w ogóle związane z rozwojem PZZP, jak ma to miejsce u ludzi zdrowych, od których pobrano materiał przy okazji innych zabiegów. Jedynie u części osób możliwa jest taka stymulacja odpowiedzi immunologicznej przez antygeny grzybów, która powoduje zwiększone wytwarzanie cytokin indukujących zapalenie eozynofilowe i rozwój PZZP z polipami nosa lub, rzadziej – bez polipów. Jeszcze mniejszą grupę stanowią chorzy, u których reakcja na antygen grzyba wiąże się z nadwrażliwością IgE-zależną, i oni rozwijają klasyczne AFRS.

**Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa** może być czynnikiem predysponującym do rozwoju PZZP. W odpowiedzi na alergen dochodzi do rozwoju reakcji w błonie śluzowej nosa z udziałem limfocytów Th, limfocytów B i mastocytów. Mało prawdopodobne jest, że alergeny wziewne przedostają się z jamy nosowej do wnętrza zatok przynosowych, jednak uwolnione w błonie śluzowej nosa cytokiny i mediatory działają również w obrębie błony śluzowej zatok. Analogiczne zjawisko odległego działania cytokin i mediatorów zapalnych występuje między błoną śluzową jamy nosowej i oskrzeli (tzw. *united airway disease* lub *one-airway disease*) (ARIA 2002, Benninger i in. 2003, Gromek 2005, Meltzer i in. 2004). Uwolnienie cytokin i chemokin, wytwarzanie IgE oraz wydzielenie mediatorów preformowanych z mastocytów powoduje najpierw wystąpienie wczesnej reakcji z nadwrażliwości, powstanie obrzęku błony śluzowej i wydzieliny w jamie nosowej. Następnie pod wpływem mediatorów generowanych oraz zespołu cytokin i chemokin, z których najważniejsze to IL-4, IL-5, GM-CSF i eotaksyna, następuje rozwój fazy późnej reakcji alergicznej, tj. nacieki złożone z limfocytów T, eozynofiliów i mastocytów w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Profil cytokinowy określany jest jako Th2-zależny, a obraz histologiczny odpowiada eozynofilowemu zapaleniu błony śluzowej. Zapalenie alergiczne obejmując błonę śluzową ujść zatok przynosowych, może przyczynić się do mechanicznego upośledzenia ich drożności, jak również powodować zaburzenia funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego. W ten sposób dochodzi do podtrzymywania stanu zapalnego błony śluzowej we wnętrzu zatok przynosowych, jak również zachodzi większe prawdopodobieństwo kolonizacji czy zakażenia zatok przynosowych florą bakteryjną. Uważa się, że przewlekłe alergiczne nieżyty nosa częściej

współistnieją z PZZP niż nieżyty okresowe. Według różnych badań częstość występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u chorych z PZZP ocenia się na 25–80% (ARIA 2002, Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004). Jednak mimo tak częstego współistnienia zapalenia alergicznego i PZZP względnie rzadko stwierdza się u chorych rozwój polipów nosa (ARIA 2002, Mygind i in. 2000). Częstość występowania polipów u osób z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa oceniana jest na mniej niż 5%, podobnie jak w ogólnej populacji, podczas gdy niealergiczne postaci eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przebiegają z rozwojem polipów nosa z częstością od 30–40% w NARES do 35–96% w PZZP w przebiegu nietolerancji NLPZ (GINA 2002, Tos i Larsen 2001, Bateman i in. 2003, Van der Baan 1997). Jedynym wyjątkiem jest alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych (AFRS), w którym częstość polipów nosa przekracza 85%, a według niektórych autorów zbliża się do 100% (Van der Baan 1997).

Innym aspektem znaczenia alergii w patogenezie PZZP jest miejscowa produkcja IgE przeciwko antygenom bakterii i grzybów, która tylko w części przypadków znajduje odzwierciedlenie w podwyższeniu całkowitej i specyficznych IgE w surowicy. Naciek eozynofilowy błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych wygląda tak samo u osób z alergią i bez alergii. Jak już wspomniano, jedyną różnicą w przebiegu zapalenia eozynofilowego w tych grupach chorych jest bardziej Th2-zależny profil cytokinowy u osób z alergią w porównaniu z mieszanym Th1/Th2-zależnym profilem w PZZP bez alergii. Ze względu na identyczny obraz histologiczny nacieku eozynofilowego niektórzy autorzy podważają szczególną rolę alergii w patogenezie PZZP (Zacharek i Krouse 2003, Meltzer i in. 2004).

**Niealergiczne, nieinfekcyjne zapalenia błony śluzowej nosa** tworzą bardzo niejednorodną grupę, która według najnowszej klasyfikacji obejmuje (ARIA 2002, Bachert 2004):

- nieżyt zawodowy (okresowy i przewlekły),
- nieżyt wywołany przez leki (kwas acetylosalicylowy, inne),
- nieżyt hormonalny,
- nieżyt spowodowany przez inne przyczyny (NARES, czynniki drażniące, składniki pokarmu, czynniki emocjonalne, zanikowy nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przetykowy),
- nieżyt idiopatyczny.

Większość wymienionych zapaleń błony śluzowej nosa lub ich przyczyn znajduje się

w omówionej wcześniej grupie czynników zewnętrznych lub wewnętrznych ogólnych, odgrywających rolę w patogenezie PZZP. Znany jest bowiem związek między stanem zapalnym błony śluzowej nosa a rozwojem stanu zapalnego błony śluzowej zatok przynosowych. Dotychczas głównym mechanizmem tłumaczącym to zjawisko była teoria mechanicznej niedrożności ujść zatok przynosowych, spowodowanej procesem zapalnym w ich rejonie (Bolger i Kennedy 2001, Krzeski 2003a, Naclerio i Gungor 2001, Stammberger 1991). W ciągu ostatnich kilku lat pojawiła się również inna teoria, mówiąca o wpływie cytokin i mediatorów stanu zapalnego na błonę śluzową zatok przynosowych (Meltzer i in. 2004). Wydaje się, że oba mechanizmy – mechaniczny i zapalny – współuczestniczą w rozwoju PZZP. Poglądy dotyczące znaczenia odmienności anatomicznej budowy bocznej ściany jamy nosowej jako czynników predysponujących do rozwoju PZZP zmieniają się przez lata. Wciąż jednak prawdziwa pozostaje obserwacja kliniczna, że upośledzenie drożności ujść zatok spowodowane budową anatomiczną bocznej ściany jamy nosowej i/lub zniekształcenia przegrody nosa może utrudniać właściwy drenaż i wentylację zatok przynosowych (Kennedy 2001, Krzeski 2003a). Masywne zmiany anatomiczne w obrębie jamy nosowej i kompleksu ujściowo-przewodowego, powodujące powstawanie pól kontaktowych błony śluzowej (ang. *contact area*) struktur sąsiadujących, mogą przyczynić się do rozwoju PZZP (Stammberger 1991). Jeśli nie można tego tłumaczyć względami czysto mechanicznymi, przyczyny czynnościowe związane z zaburzeniem funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego w obrębie pól kontaktowych mogą tu odgrywać istotną rolę. Nasuwa się skojarzenie z wrodzonymi zespołami zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD), w których defekt struktury rzęski prowadzi m. in. do rozwoju masywnych stanów zapalnych w zatokach przynosowych. Najbardziej znany z tych zespołów, zespół Kartagenera, w którym stwierdza się brak ramion dyneinowych w rzęsce, przebiega z całkowitym unieruchomieniem uszkodzonych rzęsek i wysokim odsetkiem polipów nosa. Jednak uszkodzenie struktury rzęsek może być związane z wieloma innymi defektami, powodującymi upośledzenie ich ruchomości, a nie z całkowitym unieruchomieniem. Wówczas obraz kliniczny może być mniej wyrazisty niż w zespole Kartagenera, jednak dochodzi do rozwoju PZZP (Cutting 2001).

Zaburzenie funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego występuje także w mukowiscydozie, w której patologicznie gęsty śluz upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, prowadząc do rozwoju polipów nosa u 10–50% chorych (Van der Baan 1997, Tos i Larsen 2001). Dlatego wydaje się prawdopodobne, że te spośród niealergiczyńskich, nieinfekcyjnych nieżytych błony śluzowej nosa, które uszkodzają aparat śluzowo-rzęskowy nosa (czynniki drażniące, niektóre leki, substancje toksyczne), mogą również przyczynić się do rozwoju PZZP. Uważa się, że PZZP na podłożu wymienionych przyczyn zaburzeń drenażu i wentylacji zatok przynosowych przebiegają z dominacją komórki neutrofilowej w naciekach w błonie śluzowej zatok przynosowych. Ma to być może związek z nadkażeniem bakteryjnym błony śluzowej zatok przynosowych u tych chorych. Wniosek taki nasuwa się przez analogię do PZZP u chorych z zaburzeniami odporności, u których przyczyną rozwoju zapalenia zatok przynosowych są zakażenia bakteryjne. U chorych z PZZP i zaburzeniami odporności nacieki błony śluzowej zatok przynosowych są zdominowane przez neutrofile (Meltzer i in. 2004).

**Wrodzone i nabyte zaburzenia odporności** należą do czynników, które mogą mieć znaczenie w patogenezie PZZP. W przypadkach opornych na właściwie prowadzone leczenie zachowawcze lub w razie szybkiego nawrotu objawów PZZP po leczeniu operacyjnym należy wziąć pod uwagę możliwość współistnienia zaburzeń odporności. Pierwotne zespoły upośledzenia odporności humoralnej są w populacji dość rzadkie, ale to właśnie one najczęściej współistnieją z PZZP (Buehring i in. 1997, Chee i in. 2001, Cutting 2001, Fadal 1993, Kennedy 2004, Polmar 1992). U dorosłych chorych z PZZP rozpoznawano selektywny niedobór IgA (ang. *selective IgA deficiency*, SIAD), pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID), hipogammaglobulinemię, selektywny niedobór podklas IgG oraz upośledzenie odpowiedzi na antygeny bakteryjne przez produkcję specyficznej IgG (Durham i Scadding 1998, Fadal 1993, Karlsson i in. 1985, Sethi i in. 1995). Zaburzenia te predysponują do zwiększonej częstości nawrotów zakażeń bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych. Infekcje te mają cięższy przebieg i częściej występują powikłania. Jednym z następstw infekcyjnego nieżyty nosa jest rozwój ostrego, a następnie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (Naclerio i Gungor 2001). W piśmiennictwie istnieją także pojedyncze doniesienia o izolowanych zaburzeniach odporności komórkowej,

a dokładnie funkcji limfocytów T i neutrofilów, które zostały rozpoznane u chorych z PZZP (Chee i in. 2001, Polmar 1992). Uważa się, że prawidłowa odporność komórkowa chroni głównie przed zakażeniami wirusowymi i grzybiczymi, jednak nie sposób pominąć fundamentalnej roli limfocytów T w rozwoju odpowiedzi humoralnej na infekcję bakteryjną. Z zaburzeniami odporności wiąże się także rozwój inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych, częściej jednak występuje ona u chorych z nabytymi defektami odporności, u których następuje nagłe załamanie funkcji układu odpornościowego, na przykład w ostrych białaczkach. Inwazyjna grzybica zatok przynosowych może mieć przebieg piorunujący lub przewlekły. Początkowe objawy przypominają PZZP, lecz ze względu na poważne rokowanie właściwe rozpoznanie inwazyjnej grzybicy powinno być postawione jak najwcześniej.

**Refluks żołądkowo-przełykowy** (ang. *gastroesophageal reflux*, GER), czyli patologiczne przemieszczanie się treści żołądkowej do przełyku, może mieć swoje implikacje w obrębie górnych dróg oddechowych i przyczynić się do rozwoju przewlekłego nieżytu nosa, a wtórnie – PZZP. Powstały pojęcia refluksu krtaniowo-gardłowego (ang. *laryngopharyngeal reflux*), refluksu nosowo-gardłowego (ang. *nasopharyngeal reflux*) oraz szersze – refluksu nadprzełykowego (ang. *supraesophageal reflux*), odzwierciedlające obszar, na który treść żołądkowa może oddziaływać w górnych drogach oddechowych. Nadprzełykowa postać choroby refluksowej (ang. *supraesophageal reflux disease* – SERD) może być czynnikiem predysponującym do rozwoju PZZP z trzech powodów. Po pierwsze, bezpośrednie działanie kwaśnej treści żołądkowej w nosogardle powoduje podrażnienie błony śluzowej, jej obrzęk i hipersekrecję śluzu oraz upośledzenie ruchomości rzęsek. Uwolnione mediatory zapalne w tym rejonie powodują rozszerzanie się stanu zapalnego błony śluzowej z nozdrzy tylnych do wnętrza jamy nosowej. Przy przewlekłym działaniu czynnika uszkodzającego, jakim jest treść żołądkowa, dochodzi do rozwoju przewlekłego nieżytu błony śluzowej jamy nosowej, a wtórnie – zatok przynosowych. Drugim mechanizmem oddziaływania SERD jest wyzwalanie przez zarzuconą treść żołądkową odruchu z nerwu błędnego i jego parasympatyczny efekt w obrębie błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. Analogicznie, u chorych z SERD i astmą stwierdzono nadmierną reaktywność nerwu błędnego w porównaniu z ludźmi zdrowymi i z tym zjawiskiem można łączyć występowanie niektórych napadów duszności. Trzeci

mechanizm wpływu SERD na rozwój PZZP wiąże się z hipotezą zakażenia *Helicobacter pylori*. Za pomocą metody PCR (ang. *polymerase chain reaction*) stwierdzono częstsze występowanie tej bakterii w materiale pobranym od chorych z PZZP w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie większość osób z PZZP miała objawy SERD (DelGaudio 2005, Loehrl i Smith 2004, Meltzer i in. 2004, Meyer i in. 2004).

**Idiopatyczny nieżyt nosa**, dawniej zwany naczyńioruchowym lub NANIPER (ang. *nonallergic noninfectious perennial rhinitis*) powstaje w wyniku nadreaktywności receptorów czuciowych w obrębie błony śluzowej nosa, która może wyzwalać nosowe odruchy parasympatyczne. Mimo uciążliwych objawów klinicznych nieżyt ten rzadko staje się podłożem PZZP (Bachert 2004, Jones 1997).

**Przewlekły niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią** (ang. *nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome*, NARES) należy do grupy zapaleń błony śluzowej nosa, które szczególnie predysponują do rozwoju PZZP i polipów nosa. Według niektórych autorów, NARES stanowi pierwszy etap zapalenia eozynofilowego błony śluzowej dróg oddechowych, na którego podłożu rozwija się PZZP z polipami nosa, astma oskrzelowa i nietolerancja NLPZ (ARIA 2002, Bachert 2004, Leone i in. 1997, Moneret-Vautrin i in. 1990). Polipy nosa rozwijają się w 30–40% przypadków klasycznej postaci NARES (bez nietolerancji NLPZ), a nadreaktywność oskrzeli stwierdzono u 46% chorych bez rozpoznanej astmy oskrzelowej. Nadreaktywność oskrzeli jest istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi astmy (Leone i in. 1997, Moneret-Vautrin i in. 1990).

**Nietolerancja NLPZ**, zaliczana obecnie do zaburzeń metabolicznych, jest czynnikiem ryzyka rozwoju PZZP z polipami nosa (Meltzer i in. 2004). Polipy nosa stwierdza się według różnych badaczy u 35–96% chorych (Bateman i in. 2003, Tos i Larsen 2001, Van der Baan 1997). PZZP w nietolerancji NLPZ charakteryzuje się nasilonym zapaleniem eozynofilowym błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, wyzwolonym przez odmienny metabolizm kwasu arachidonowego i szczególną aktywację eozynofiliów (Gromek 2006).

Podsumowując współczesne poglądy na rozwój różnych postaci PZZP – neutrofilowych i eozynofilowych oraz bez polipów nosa i z polipami nosa, należy wymienić następujące najważniejsze czynniki patogenetyczne:

- przewlekłe zakażenie bakteryjne zatok przynosowych, z uwzględnieniem roli biofilmów i stanu zapalnego ścian kostnych (*osteitis*),

- alergia i inne formy zaburzeń odporności,
- czynniki strukturalne (endogenne, ang. *intrinsic*) górnych dróg oddechowych,
- superantygeny *Staphylococcus aureus*,
- antygeny grzybów mające potencjał stymulujący rozwój zapalenia eozynofilowego,
- zaburzenia metaboliczne, takie jak nietolerancja NLPZ (Meltzer i in. 2004).

Do rozwoju PZZP z eozynofilowymi polipami nosa mogą przyczyniać się następujące zjawiska:

- aktywacja limfocytów T, uwolnienie cytokin i stymulacja limfocytów B do miejscowej produkcji IgE w odpowiedzi na superantygeny bakteryjne,
- aktywacja limfocytów T, produkujących IL-5, IL-13 i IFN- $\gamma$ , jako odpowiedź miejscowa na obecność antygenów grzybów w śluzie zatok przynosowych,
- późna faza reakcji alergicznej na alergeny wziewne u osób z nadwrażliwością,
- zaburzenie funkcji komórek nabłonkowych wyściełających jamę nosową i zatoki przynosowe objawiające się nadprodukcją czynników chemotaktycznych dla eozynofili, takich jak RANTES (Meltzer i in. 2004).

### Implikacje terapeutyczne

Ze względu na różny patomechanizm i obraz kliniczny PZZP na podłożu zapalenia neutrofilowego oraz eozynofilowego postępowanie lecznicze w tych dwóch postaciach choroby również powinno być odmienne. W PZZP, w których dominującą komórką naciekową jest neutrofil, najważniejszym celem leczenia jest uzyskanie prawidłowego drenażu i wentylacji zatok przynosowych dla uzyskania poprawy funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego i ustąpienia toczącego się zapalenia, wywołanego działaniem bakterii. W większości przypadków przywrócenie prawidłowego drenażu i wentylacji zatok przynosowych możliwe jest dzięki zastosowaniu mikrochirurgii wewnątrznosowej i usunięciu struktur upośledzających drożność kompleksów ujściowo-przewodowych (Krzeski 2003b). Antybiotykoterapia jest w tych przypadkach leczeniem pomocniczym zakażenia (lub kolonizacji) błony śluzowej zatok przynosowych, wspomagającym proces gojenia po endoskopowej operacji zatok przynosowych (Clerico 2001, Winther i Gwaltney 2001). U chorych z zaburzeniami odporności, zespołami zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego lub mukowiscydozą leczenie operacyjne i antybiotykoterapia muszą być uzupełnione innymi środkami farmakologicznymi, wspomagającymi leczenie PZZP w tych specyficznych schorzeniach. Jeżeli

w patogenezie PZZP potencjalną rolę odgrywać może SERD lub inne czynniki uszkodzające lub drażniące błonę śluzową nosa, należy dążyć do ich wyeliminowania przez właściwe postępowanie zapobiegawcze i terapię.

W PZZP, w których komórką dominującą jest eozynofil, podstawę leczenia stanowi farmakoterapia przeciwzapalna, tj. kortykosteroidoterapia miejscowa i ogólna. W większości przypadków, zwłaszcza w PZZP z masywnymi polipami nosa, nie jest ona jednak wystarczająca i powinna być uzupełniona endoskopową operacją zatok przynosowych. Zabieg operacyjny ma na celu usunięcie największych zmian przerostowych błony śluzowej oraz poprawę drożności kompleksów ujściowo-przewodowych, co stwarza optymalne warunki do dalszego leczenia farmakologicznego. Nie należy zapominać, że w PZZP z eozynofilowymi polipami nosa niejednokrotnie stwierdza się przejściową dominację neutrofilów w naciekach zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, co wiąże się z reakcją na nadkażenie bakteryjne (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Sasama i in. 2005). W takich sytuacjach leczenie chirurgiczne i antybiotykoterapia są jak najbardziej uzasadnione. U części chorych z PZZP na podłożu zapalenia eozynofilowego współistnieją inne czynniki podtrzymujące przebieg choroby lub predysponujące do rozwoju PZZP w wyniku innych mechanizmów; one również wymagają właściwego leczenia poza klasyczną farmakoterapią zapalenia eozynofilowego. Leczenie przeciwzapalne PZZP z dominacją eozynofili w nacieku zapalnym opiera się w głównej mierze na kortykosteroidoterapii miejscowej, z możliwością wprowadzania krótkich kursów kortykosteroidoterapii systemowej, jeśli zachodzi taka potrzeba. Jak dotąd glikokortykosteroidy okazały się najskuteczniejszymi lekami hamującymi zapalenie, zwłaszcza eozynofilowe na różnych jego etapach. Zmniejszają one liczbę eozynofili, limfocytów T i komórek prezentujących antygen, a także hamują napływ mastocytów do błony śluzowej nosa. Glikokortykosteroidy powodują zmniejszenie stężenia IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 i ich receptorów oraz mogą wpływać hamująco na uwalnianie z komórek mediatorów preformowanych, takich jak histamina i tryptaza. Dzięki antagonistycznemu wpływowi na enzym fosfolipazę A<sub>2</sub>, uwalniający kwas arachidonowy z fosfolipidów błon komórkowych, glikokortykosteroidy redukują również wytwarzanie syntetyzowanych *de novo* mediatorów zapalnych – zarówno prostaglandyn, jak i leukotrienów. Stwierdzono indukcję apoptozy komórek zapalnych pod wpływem

glikokortykosteroidów, a także zmniejszenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i wytwarzania śluzu przez gruczoły błony śluzowej (ARIA 2002, Assanasen i Naclerio 2001, Clerico 2001). Klinicznie efekt działania leków objawia się zmniejszeniem przekrwienia i obrzęku błony śluzowej, a także ograniczeniem ilości wydzieliny zapalnej. Leczenie glikokortykosteroidami umożliwi stabilizację przebiegu PZZP z dominacją eozynofiliów przez wyciszenie zapalenia eozynofiliowego błony śluzowej zatok przynosowych. W (pierwotnie) neutrofilowym PZZP rezultat izolowanej steroidoterapii niejednokrot-

nie nie spełnia oczekiwań, gdyż w tej postaci PZZP u podłoża zmian zapalnych leżą inne przyczyny, które wymagają w pierwszej kolejności ograniczenia zakażenia bakteryjnego oraz poprawy drenażu i wentylacji zatok przynosowych na drodze operacyjnej (Assanasen i Naclerio 2001).

Odmienne patomechanizm, obraz kliniczny i sposób postępowania w PZZP na podłożu zapalenia neutrofilowego oraz eozynofiliowego tłumaczy konieczność rozróżnienia tych dwóch typów PZZP już na początku procesu diagnostyczno-leczniczego. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

## PIŚMIENNICTWO

- ARIA (2002) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Medycyna Praktyczna (wydanie specjalne)* 7, 1-263.
- Assanasen P., Naclerio R.M. (2001) Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 9(1), 27-36.
- Bachert C., Gavaert P., van Cauwenberge P. (2002) Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 57, 480-487.
- Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R., Luckhaupt H., Stuck B.A., Rudack C. (2003) An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 58, 176-191.
- Bachert C. (2004) Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy* 59(suppl. 76), 11-15.
- Bateman N.D., Fahy C., Woolford T.J. (2003) Nasal polyps: still more questions than answers. *J. Laryngol. Otol.* 117, 1-9.
- Benninger M.S. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129(suppl. 3), 1-32.
- Bernstien J.M. (2005) Update of the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1243-1255.
- Bernstein J.M., Kansal R. (2005) Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 39-44.
- Bhattacharyya N., Kepnes L.J. (1999) The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch. Otolaryngol.* 125(10), 1117-1120.
- Bhattacharyya N., Gopal H.V., Lee K.H. (2004) Bacterial infection after endoscopic sinus surgery: a controlled prospective study. *Laryngoscope* 114, 765-767.
- Bolger W.E., Kennedy D.W. (2001) Surgical complications and postoperative care. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management.* Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 303-316.
- Brook I. (2004) Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 37, 253-266.
- Buehring I., Friedrich B., Schaaf J., Schmidt H., Ahrens P., Zielen S. (1997) Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* 109, 468-472.
- Chan J., Hadley J. (2001) The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. *Ear. Nose Throat J.* 80(3), 143-145.
- Chee L., Graham S.M., Carothers D.G., Ballas Z.K. (2001) Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 111, 233-235.
- Chiu A.G. (2005) Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1237-1242.
- Clerico D.M. (2001) Medical treatment of chronic sinus disease. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management.* Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 155-167.
- Conley D.B., Tripathi A., Ditto A.M., Reid K., Grammer L.C., Kern R.C. (2004) Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am. J. Rhinol.* 18(5), 273-278.
- Cutting G. (2001) Genetics of rhinosinusitis. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management.* Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 29-34.
- DelGaudio J.M. (2005) Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115(6), 946-957.
- Durham S., Scadding G.K. (1998) Immunology of the nasal mu-

- cosa. W: Diseases of the Head & Neck, Nose & Throat. Red. Jones A.S., Phillips D.E., Hilgers F.J.M. Arnold, London, 689-707.
- EPPoRNP (2005) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* (suppl. 18), 1-88.
  - Fadal R.G. (1993) Chronic sinusitis, steroid-dependent asthma, and IgG subclass and selective antibody deficiencies. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 109, 606-610.
  - Giacchi R.J., Lebowitz R.A., Yee H.T., Light J.P., Jacobs J.B. (2001) Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 15, 193-197.
  - GINA (2002) Global Initiative for Asthma. *Medycyna Praktyczna* (wydanie specjalne) 6, 1-187.
  - Gosepath J., Mann W.J. (2005) Role of fungus in eosinophilic sinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 9-13.
  - Gromek I. (2005) Zapalenie dróg oddechowych – współzależności. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* 4(16), 123-127.
  - Gromek I. (2006) Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej. *Praca doktorska, Akademia Medyczna w Warszawie.*
  - Jakóbsiak M., Gołąb J., Zagożdżon R. (1998) Cytokiny. W: *Immunologia*. Red. Jakóbsiak M. Wydawnictwo Naukowe PWN, 263-286.
  - Jones A.S. (1997) Autonomic reflexes and non-allergic rhinitis. *Allergy* 52 (suppl. 36), 14-19.
  - Karlsson G., Petruson B., Björkander J., Hanson L.A. (1985) Infections of the nose and paranasal sinuses in adult patients with immunodeficiency. *Arch. Otolaryngol.* 111, 290-293.
  - Kennedy D.W., Senior B.A., Gannon F.H., Montone K.T., Hwang P., Lanza D.C. (1998) Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 108, 502-507.
  - Kennedy D.W. (2001) Functional endoscopic sinus surgery: concepts, surgical indications, and instrumentation. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 197-210.
  - Kennedy D.W. (2004) Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 113 (5 p.2), 6-9.
  - Krzeski A. (2003a) Patofizjologia zapaleń zatok przynosowych. Red. Krzeski A., Janczewski G. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 195-202.
  - Krzeski A. (2003b) Czynnościowa chirurgia endoskopowa zatok przynosowych. W: *Choroby nosa i zatok przynosowych*. Red. Krzeski A., Janczewski G. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 269-275.
  - Leone C., Teodoro C., Pelucchi A., Mastropasqua B., Cavigioli G., Marazzini L., Foresi A. (1997) Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 775-780.
  - Loehrl T.A., Smith T.L. (2004) Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 18-20.
  - Luong A., Marple B. (2005) The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1203-1213.
  - Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1-62.
  - Meyer T.K., Olsen E., Merati A. (2004) Contemporary diagnostic and management techniques for esophageal reflux disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12(6), 519-524.
  - Moneret-Vautrin D.A., Hsieh V., Wayoff M., Guyot J.L., Mouton C., Maria Y. (1990) Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma and intolerance to aspirin. *Ann. Allergy* 64, 513-518.
  - Mygind N., Dahl R., Bachert C. (2000) Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 55 (suppl. 2), 79-83.
  - Naclerio R.M., Gungor A. (2001) Etiologic factors in inflammatory sinus disease. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 69-75.
  - Palmer J.N. (2005) Bacterial biofilms: do they play a role in chronic rhinosinusitis? *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1193-1201.
  - Perloff J.R., Palmer J.N. (2004) Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 18(6), 377-380.
  - Perloff J.R., Palmer J.N. (2005) Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 19 (1), 1-6.
  - Polmar S.H. (1992) The role of the immunologist in sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90, 511-515.
  - Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B., Homburger H.A., Frigas E., Gaffey T.A., Roberts G.D. (1999) The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 74, 877-884.
  - Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. (2004) Rola biofilmów bakteryjnych w zakażeniach otoryngologicznych (wersja polska). *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 185-190.
  - Sanclement J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.H. (2005) Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115(4), 578-582.
  - Sasama J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.B., Ponikau J.U. (2005) New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 2-8.
  - Savolainen S., Ylikoski J., Jousimies-Somer H. (1986) The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology* 24, 249-255.
  - Seiberling K.A., Grammer L., Kern R.C. (2005a) Rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1215-1236.
  - Seiberling K.A., Conley D.B., Tripathi A., Grammer L.C., Shuh L., Haines G.K. 3<sup>rd</sup>, Schleimer R., Kern R.C. (2005b) Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope* 115(9), 1580-1585.
  - Sethi D.S., Winkelstein J.A., Lederman H., Loury M.C. (1995) Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112, 242-247.
  - Stammberger H. (1991) Secretion transportation. W: *Functional endoscopic sinus surgery. The Messerklinger technique*. Red. Stammberger H., 17-47.
  - Tchórzewski H. (2000) Immunopatologia zapalenia. W: *Immunologia kliniczna*. Red. Kowalski M.L. Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź, 49-68.
  - Tos M., Larsen P.L. (2001) Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis and structure. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 57-68.
  - Tuszyńska A., Grabowska-Derlatka L., Krzeski A., Pachó R., Gromek I. (2005) Bone density of the ethmoid in the aspirin-exacerbated respiratory disease. *Praca wysłana do druku.*
  - Van der Baan B. (1997) Epidemiology and natural history. W: *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Red. Mygind N., Lildholdt T. Munksgaard, Copenhagen, 13-16.
  - Watelet J.B., Claeys C., Perez-Novo C., Gavaert P., Van Cauwenberge P., Bachert C. (2004) Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am. J. Rhinol.* 18(5), 267-272.
  - Winther B., Gwaltney J.M. (2001) Microbiology of sinusitis. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 77-84.
  - Zacharek M.A., Krouse J.H. (2003) The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 11, 196-200.

# BIOFILMY BAKTERYJNE W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr James N. Palmer<sup>1</sup>, dr med. Norbert P. Górski<sup>2</sup>

## BACTERIAL BIOFILMS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS

Bacterial biofilms are three-dimensional aggregates of bacteria that have recently been shown to play a major role in many chronic infections, such as pneumonia in cystic fibrosis patients, endocarditis, and culture-negative otitis media. Chronic sinusitis is a disease that is not only notoriously difficult to treat, but has a wide range of impacts on society, both with respect to quality of life and economic cost. Over the last two decades, there has been a great refinement of both medical and surgical treatment strategies for chronic sinusitis, but there are many patients who continue to suffer. One particularly vexing subcategory of patients with chronic sinusitis includes those who continue to have recalcitrant infections despite surgically opened sinus cavities and what appears to be appropriate culture-directed antibiotic therapy. There is growing evidence that bacterial biofilms may play a role in some forms of chronic sinusitis, and the existence of bacterial biofilms may help to explain the recalcitrant infections often encountered. New directions in therapy aimed at biofilms may provide some success in treatment for patients with chronic sinusitis.

(Mag. ORL, 2006, SUPPLEMENT IX, 24–30)

## KEY WORDS:

bacterial biofilms, chronic sinusitis, antibiotic resistance

## PRACA RECENZOWANA

<sup>1</sup>Division of Rhinology, Department of ORL–HNS, University of Pennsylvania  
Head: prof. Eugene N. Meyer

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Biofilmy bakteryjne są to trójwymiarowe skupiska bakterii, które, jak ostatnio udowodniono, odgrywają istotną rolę w patogenezie wielu przewlekłych stanów zapalnych, takich jak: zapalenie płuc u chorych na mukowiscydozę, zapalenie wsierdza i wysiękowe zapalenie ucha środkowego o ujemnym posiewie.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest chorobą nie tylko bardzo trudną do leczenia, lecz także wywierającą wpływ na społeczeństwo w odniesieniu do jakości życia i kosztów ekonomicznych. Przez ostatnie dwie dekady jesteśmy świadkami znacznych zmian w strategii leczenia PZZP zarówno zachowawczego, jak i chirurgicznego. Ciągłe jednak stwierdza się znaczną liczbę chorych cierpiących z tego powodu. Szczególnie trudni terapeutycznie są pacjenci z PZZP, u których mimo chirurgicznego otwarcia zatok i właściwej celowanej antybiotykoterapii występują odporne i nawracające, niepoddające się leczeniu infekcje.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że bakteryjne biofilmy mogą pełnić istotną funkcję w patogenezie niektórych typów PZZP, ich obecnością można również wytłumaczyć odporne na leczenie lub nawracające infekcje. Nowe kierunki terapii uwzględniające istnienie biofilmów jako patogenu mogą zapewnić większy odsetek powodzeń w leczeniu pacjentów z PZZP.

Zapalenie zatok przynosowych jest jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do lekarza. Reguła ta odnosi się do wszystkich krajów świata o umiarkowanym klimacie. Ostatnio opublikowane w Stanach Zjednoczonych dane określają, że problem ten dotyczy 16% populacji: choroba ogranicza aktywność pacjentów przez 73 mln dni w roku, jest przyczyną 13 mln wizyt lekarskich i wytwarza łączny koszt wysokości 6 mld dolarów rocznie. Wpływa ona również na wiele dziedzin życia społecznego, jak również na jakość życia, ocenianą za pomocą ankiety SF-36 (standardowa ankieta służąca ocenie stanu zdrowia i wyników leczenia) [11, 15, 16].  
Amerykańska Akademia Otolaryngologii –

Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-H&NS) wyróżniła w roku 1997, ze zmianami dokonanymi w roku 2003, dwa typy zapalenia zatok przynosowych w zależności od czasu trwania dolegliwości: ostre (trwające mniej niż 4 tygodnie) i przewlekłe (trwające ponad 12 tygodni), natomiast zapalenie trwające więcej niż 4 a mniej niż 12 tygodni określono jako podostre [1]. Pacjenci cierpiący z powodu PZZP mają znacznie obniżoną jakość życia ze względu na dolegliwości specyficzne dla tej choroby oraz występowanie innych problemów pogarszających ogólny stan zdrowia. Interesujące jest, że w badaniach dotyczących oceny stanu zdrowia w odniesieniu do bólu fizycznego i funkcji społecznej gorzej swój stan zdrowia oceniali pacjenci wymagający zabiegu chirurgicznego zatok przynosowych niż ci, którzy cierpieli z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy choroby niedokrwiennej serca.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych może być rozpoznane na podstawie następujących objawów: ograniczenie drożności nosa, obecność wydzieliny w jamie nosa, bóle twarzy i głowy, zaburzenia węchu, podwyższenie temperatury ciała oraz na podstawie stwierdzenia charakterystycznych zmian w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych, jak również w badaniu endoskopowym jamy nosa.

Niezależnie od prób narzucenia procesowi diagnostycznemu rygorystycznych i sztywnych zasad postępowania, jest oczywiste, że istnieje wiele form PZZP o różnej etiologii. Takie czynniki, jak: astma, alergiczny nieżyt nosa, zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi, Gram-ujemnymi i grzybami, polipy nosa, astma aspirynowa, zapalenie kości, superantygeny bakteryjne i inne uwarunkowania indywidualne mogą doprowadzić do rozwinięcia się PZZP.

### **Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych a zakażenia szczepami *Pseudomonas aeruginosa***

Przewlekłe zapalenia zatok przynosowych wywołane przez bakterie Gram-ujemne budzą szczególne zainteresowanie badaczy ze względu na trudności w ich leczeniu. W tej grupie zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* jest hodowany w znaczącym odsetku, a prawidłowo prowadzona antybiotykoterapia często nie jest w stanie eradykować tego drobnoustroju, który wydaje się być organizmem odpowiedzialnym za infekcję. PZZP wywołane zakażeniami *Pseudomonas* były w przeszłości przedmiotem licznych badań. Stwierdzono, że w tych przypadkach mamy do czynienia z nasilonym uszkodzeniem zewnętrzno-trzycytoplastycznym. Jego stopień był znacz-

nie większy niż w eksperymentalnych modelach PZZP wywołanych za pomocą innych bakterii, np. *Streptococcus pneumoniae* [2, 13]. W modelu zwierzęcym u królika odnotowywano wiele zmian morfologicznych: obrzęk, zanikanie gruczołów położonych w błonie śluzowej, owrzodzenia, utratę rzęsek, włóknienie, przebudowę kości i późniejsze zmiany w komórkach kubkowych [18]. Ponieważ wiadomo, że w innych częściach organizmu ludzkiego odporne zakażenia wiążą się również z występowaniem biofilmów wytworzonych przez *Pseudomonas aeruginosa*, istotne wydaje się pytanie, czy formowanie biofilmów przez szczepy *Pseudomonas* może być odpowiedzialne za tę oporną postać PZZP?

### **Czym jest biofilm?**

Biofilm jest samopowstającą społecznością wielokomórkową złożoną z drobnoustrojów. Komórki tworzące biofilm wytwarzają dość ciekłą polimeryczną macierz (ang. *matrix*) zawierającą polisacharydy, kwasy nukleinowe i białka. Macierz ma określoną strukturę i przylega do powierzchni struktur organicznych i nieorganicznych [3]. Może zwierać komórki grzybów i bakterii, które komunikują się ze sobą oraz współpracują. Jest oczywiste, że dopiero zaczynamy poznawać różne formy biofilmów i ich morfologię. Odkryciem niepodlegającym wątpliwości jest fakt, że bakterie bytujące w biofilmie mają wzory ekspresji genów inne niż bakterie w formie planktonowej (ang. *planktonic*), czyli wolne, niezwiązane z otaczającymi tkankami, swobodnie unoszące się w płynach ustrojowych. Oznacza to, że geny drobnoustrojów żyjących w biofilmie ulegają ekspresji, co powoduje znaczne odmienności ich fenotypu w porównaniu z bakteriami w formie planktonowej. Jedną z takich odmienności w biofilmie jest stwierdzenie zwiększonej częstości poziomego przenoszenia genów między bakteriami, co prawdopodobnie wpływa na dostosowywanie się tych drobnoustrojów do zmieniających się warunków środowiska.

Początki nauki o biofilmach były związane z wodą, z instytucjami inżynierskimi zajmującymi się wodociągami. Osady i zanieczyszczenia biologiczne spotykane w rurach wodociągowych są przykładem występowania biofilmów w naturze. Dopiero w ostatnim czasie odnotowano istotne znaczenie biofilmów w medycynie klinicznej [4]. Pospolita płytka bakteryjna, jaką jest kamień nazębny, jest prawdopodobnie najbardziej poznaną formą biofilmu w organizmie człowieka. Anton van Leeuwenhoek, żyjący na przełomie XVII i XVIII wieku wynalazca mikroskopu, który powiększał ok. 300 razy, i odkrywca bakterii, obserwował pierwsze biofilmy, które

uzyskiwał przez zeszkrobienie płytki bakteryjnej ze swoich zębów i oglądał *animacule* za pomocą swego prymitywnego mikroskopu. Jednakże, od końca XIX stulecia do czasów obecnych mikrobiolodzy badali fizjologię i funkcję pojedynczych komórek obecnych w płynnych hodowlach bakterii. Pokoleniom lekarzy i naukowców przekazywano wiedzę, że bakterie to tylko pojedyncze komórki lub zbiory komórek bakteryjnych unoszące się bądź pływające w jakimś płynie. W rzeczywistości jako rynolodzy ciągle podzielamy ten punkt widzenia. Gdy zgłasza się pacjent z opornym zakażeniem, pierwszym podejmowanym działaniem jest pobranie pod kontrolą endoskopu materiału do badania bakteriologicznego, najlepiej przez zanurzenie sączka w wydzielinach znajdujących się w jamie nosa lub chorej zatoce. Ten sączek po przetransportowaniu do laboratorium bakteriologicznego jest z wielką uwagą przenoszony kolejno z płytki na płytkę z agarem, dopóki nie pozostanie pojedyncza kolonia bakteryjna, będąca potomstwem pojedynczej komórki bakterii (formy planktonowej). Wtedy po wzroście kolonii określa się jej wrażliwość na poszczególne antybiotyki. Powoli zaczyna docierać do świadomości badaczy, że ta sama bakteria obecna w organizmie pacjenta w postaci biofilmu i w formie wolnej, z którą mamy do czynienia na płytce z agarem, ma bardzo różne właściwości, m. in. wrażliwość na antybiotyki może być istotnie różna [5, 17]. Badania nad bakteriami koncentrowały się nad ich formą planktonową prawdopodobnie z powodu trudności technicznych związanych z badaniem biofilmów. Dopiero najnowsze osiągnięcia metod badawczych umożliwiają prowadzenie tych badań.

Już teraz wiadomo, że powinniśmy przewartościować wiedzę na temat bakterii i zakażeń bakteryjnych, gdyż wyniki badań prowadzonych w warunkach odpowiadających naturalnemu środowisku bakterii pokazują zupełnie inne, niż dotychczas sądzono relacje pomiędzy bakterią a gospodarzem.

### Biofilmy bakteryjne

Biofilmy bakteryjne są to zorganizowane skupiska bakterii przytwierdzone do powierzchni wewnętrznych organizmów żywych: błon śluzowych, śródbłonna naczyń krwionośnych i limfatycznych czy też powierzchni sprzętów medycznych mających kontakt z wnętrzem organizmu: kaniul, drenów czy rurek tracheostomijnych. Powstają ze zbioru przypadkowych i niezależnych od siebie bakterii unoszących się w płynie jak plankton, które następnie przyczepiają się do powierzchni i zaczynają formować mikrokolonie. Gdy gęstość

bakterii osiąga punkt krytyczny, rozpoczyna się międzybakteryjna wymiana sygnału. Zjawisko to określa się jako odczucie kworum (ang. *quorum sensing*) [7]. Wywołuje ono kaskadę ekspresji białek, która ostatecznie prowadzi do powstania fenotypu biofilmu. Fenotyp ten charakteryzuje się formowaniem wież, warstw i kanałów wodnych – czyli *syncytium* stworzonego z pojedynczych bakterii przejawiających funkcjonalną heterogenność wewnątrz społeczności. Spoidłem dla tych struktur bakteryjnych jest macierz składająca się z wydzielonych przez bakterie egzopolisacharydów, tworząca prawie 90% objętości biofilmu. Obecne w biofilmie bakterie o charakterystycznym fenotypie mogą pozostawać niewrażliwe na mechanizmy obronne gospodarza i objawiać zmniejszoną wrażliwość na ogólną bądź miejscową antybiotykoterapię. Z biofilmu mogą uwalniać się bakterie w formie wolnej (planktonowej), przyczyniające się do powstawania nowych ognisk infekcji w odległych rejonach organizmu.

Obecność biofilmów w organizmie gospodarza może być bardzo niebezpieczna z powodu ich oporności na terapię antybiotykami. Stwierdzono, że bakterie żyjące w biofilmie są w stanie przeżyć nawet po zastosowaniu stężeń antybiotyków tysiące razy większych niż zabójcze dla bakterii w formie planktonowej.

Powstało kilka teorii próbujących wytłumaczyć tę oporność [24]. Jedna z nich mówi, że polisacharydowy płaszcz powoduje spowolnioną lub niekompletną penetracją antybiotyku w głąb biofilmu. Badania, w których określano stężenia antybiotyków wewnątrz biofilmów, wydają się przeczyć tej teorii. Pomiar stężeń wykazały, że antybiotyki mogą skutecznie przenikać do biofilmu dzięki kanałom wodnym, przez które przedostają się do jego rdzeniowych rejonów. Znaczenie ma prawdopodobnie to, że woda stanowi znaczną część całkowitej masy biofilmu. Inna z teorii mówi, że antybiotyki penetrujące do wewnątrz biofilmu mogą być dezaktywowane lub neutralizowane, zwłaszcza wówczas, gdy dodatkowo naładowany antybiotyk wchodziłby w interakcje z ujemnie naładowanym polimerem macierzy biofilmu. Inna hipoteza sugeruje, że nagromadzenie hamujących produktów przemiany materii lub wyczerpanie potrzebnego substratu może przesunąć bakterie z podstawnych warstw biofilmu do stanu niewzrostowego, określanego jako zatrzymana animacja (ang. *suspended animation*), dzięki któremu bakterie nabierają względnej oporności na antybiotyki. Zmiana składników i ich stężeń może doprowadzić do powstania sił osmotycznych, które jako czynniki drażniące powodują reakcję bakterii skutkującą

zmniejszeniem kanałów porynowych w ich otocze i w konsekwencji o wiele mniej skuteczne przenikanie antybiotyku do cytoplazmy bakterii. Tak więc zmienione w biofilmie cechy fenotypowe bakterii mają duże znaczenie dla jego funkcji. Znaczenie praktyczne dla klinicysty ma stwierdzenie, że podawanie antybiotyków w dawkach leczniczych powoduje śmierć bakterii na powierzchni biofilmu, natomiast bakterie żyjące w jego głębi przeżywają, zapewniając materiał do dalszego wzrostu.

Przypuszcza się, że biofilmy odgrywają istotną rolę w wielu procesach infekcyjnych, m.in. w próchnicy zębów, paradontozie, wysiękowym zapaleniu ucha środkowego, infekcji układu mięśniowo-szkieletowego, martwiczych zapaleniach powięzi, infekcjach dróg żółciowych, zapaleniu szpiku kostnego, przewlekłym zapaleniu gruczołu krokowego, rodzinie występującym odzastawkowym zapaleniu wsierdza czy zapaleniu płuc w przebiegu mukowiscydozy. Ponadto istnieje długa lista zakażeń nosokomialnych, w których są obecne biofilmy. Są to: zapalenie płuc występujące na oddziałach intensywnej opieki medycznej u pacjentów zaintubowanych, zakażenia szwów po zabiegach chirurgicznych, zakażenia spojówek u osób używających soczewek kontaktowych, odcewnikowe zapalenia pęcherza moczowego, zakażenia miejscowe i posocznice od cewników założonych do żył centralnych. W praktyce laryngologicznej istotne znaczenie ma obecność biofilmów na rurkach tracheostomijnych, protezach głosowych, drenach wentylacyjnych ucha środkowego, co może skutkować wystąpieniem respiratorowego zapalenia płuc czy przewlekłego wysiękowego zapalenia ucha środkowego. Biofilmy powstają także na implantach: zastawkach serca, protezach ortopedycznych, rozrusznikach serca czy implantach ślimakowych. Obecność biofilmu sama w sobie nie musi mieć negatywnych konsekwencji, lecz osiągnięcie przez niego V stadium rozwoju może powodować rozsiew uwolnionych bakterii planktonowych, skutkujący chorobami układowymi.

Często uważa się, że przewlekłe zapalenie ucha środkowego oraz przewlekłe zapalenie zatok przynosowych mają ze sobą wiele wspólnego, albowiem obie postaci zapalenia dotyczą jam powietrznych zawartych w trzewioczaszce, pokrytych nabłonkiem urzęsionym. Od lat wiadomo, że w przewlekłym wysiękowym zapaleniu ucha środkowego 70% posiewów jest jałowych. W coraz liczniejszych doniesieniach stwierdza się, że za te jałowe posiewy oraz względną oporność na antybiotykoterapię, przy dobrej skutecz-

ności paracentezy błony bębenkowej z założeniem drenażu wentylacyjnego ucha środkowego, jest odpowiedzialny biofilm na wyściółce ucha środkowego. Ehrlich i in. [8] użyli zwierzęcego modelu zapalenia ucha środkowego u szynszyli, wywołanego zakażeniem *Haemophilus influenzae*, i oceniali przebieg choroby za pomocą mikroskopu elektronowego, by określić model morfologiczny. Na podstawie tego modelu udało się wyróżnić pięć stadiów tworzenia się biofilmu:

- I. – bakterie mocują się do powierzchni, rozpoczynając kaskadę ekspresji genów i umożliwiając komunikację pomiędzy sobą w celu określenia, czy wystąpiło odczucie kworum,
- II. – bakterie przylegają ściśle do powierzchni,
- III. – powstają agregaty bakterii, formujące kolonie,
- IV. – dojrzewanie biofilmu i różnicowanie agregatów bakteryjnych w złożone formy wież o kształcie grzyba,
- V. – uwalnianie się pojedynczych bakterii lub ich skupisk do otaczającego środowiska.

Piąty stopień formowania biofilmu – oddzielenie się od niego bakterii lub ich skupisk w formie planktonu, jest fazą, z którą klinicyści są najbardziej zaznajomieni. Nikomu nie są obce nawrotowe epizody gorączki o przebiegu heptycznym, trudno poddającej się leczeniu przeciwbakteryjnemu. Siły uwalniające (np. pobieranie za pomocą sączka materiału do badania bakteriologicznego) lub aktywne przetwarzanie molekularne biofilmu powodują rozsiew pojedynczych komórek lub małych konglomeratów bakteryjnych, które są zdolne do wytworzenia biofilmu w innym miejscu organizmu.

W obu modelach – zapalenia ucha środkowego u szynszyli i zapalenia zatok przynosowych u królików – proces formowania biofilmu zajmuje tylko 5 dni. Wspomniane wieże zawierają kanały wodne, które umożliwiają dyfuzję substancji odżywczych i usuwanie odpadów metabolicznych, a egzomukopolisacharydy, z których wieże są zbudowane, otaczają miliony mikrośrodków: mikrokolonii bakteryjnych. Taka budowa biofilmu zapewnia bakteriom większą odporność na zmiany otaczającego środowiska oraz umożliwia symbiotyczną koegzystencję bakterii tlenowych i beztlenowych czy grzybów, przypominającą sposób funkcjonowania organizmów wielokomórkowych [14].

Należy zauważyć, że nie wszystkie biofilmy mają taką samą morfologię, ponieważ fenotyp biofilmu w wysokim stopniu zależy od środowiska, w którym powstaje. Nie powinno być zaskoczeniem, że większość mikrobiologicznych

badania laboratoryjnych biofilmów prowadzi się w różnego rodzaju komorach przepływowych. Biofilmy pierwotnie zostały bowiem odkryte w rurach wodociągowych i drażniący wpływ ruchu cieczy wydaje się stymulować bakterie do wytworzenia biofilmu.

Niezmiernie ważne jest zrozumienie istoty biofilmu tworzącego się na błonie śluzowej [21]. Takie biofilmy w odniesieniu do ekspresji genowej i natury ich środowiska nie będą identyczne z obecnymi na wewnętrznych powierzchniach organizmu (np. wewnętrznych powierzchniach naczyń krwionośnych), ponieważ będą zmodyfikowane przez odpowiedź zapalną gospodarza oraz mogą zawierać pewne białka – produkty przemiany materii czy wydzieliny komórkowe gospodarza.

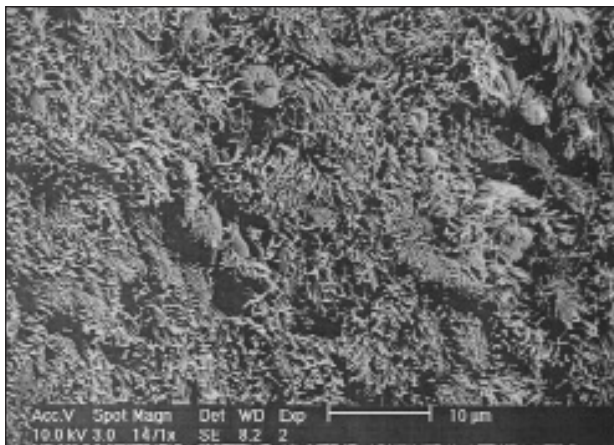
### Biofilmy bakteryjne a przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

Ponieważ istnieje teoria łącząca występowanie opornych infekcji w przebiegu PZZP z obecnością biofilmów bakteryjnych, konieczne stało się przeprowadzenie badań wykazujących, czy rzeczywiście biofilmy bakteryjne są obecne w tej jednostce chorobowej. Pierwszym krokiem było wykazanie, czy biofilmy są stwierdzane w ciałach obcych umieszczonych wewnątrz zatok przynosowych, np. w drenach zakładanych do zatok czołowych podczas zabiegu operacyjnego wykonywanego z powodu przewlekłego zapalenia zatok czołowych. Wydawało się, że sytuacja ta będzie analogiczna jak w przypadku dreników usznych stosowanych w leczeniu wysiękowego zapalenia ucha środkowego. W laboratorium poddano ocenie dreny silastikowe, które pozostawały w organizmie pacjenta od 1 do 4 tygodni po operacji endoskopowej zatok przynosowych. Niezwłocznie po ich usunięciu przeprowadzono

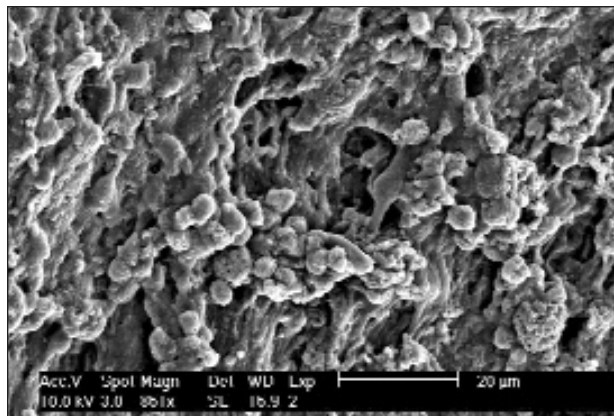
badanie pod mikroskopem elektronowym oraz badanie bakteriologiczne z hodowlą. We wszystkich przypadkach na podstawie kryteriów morfologicznych wykazano obecność biofilmów bakteryjnych. Stwierdzono kanały wodne, glikokaliks i trójwymiarową strukturę. Z pięciu posiewów wyhodowano *Staphylococcus aureus*, o którym wiadomo, że formuje biofilmy [19, 20].

Następnym krokiem było stworzenie modelu zwierzęcego. Wybrany został dobrze opisany model zapalenia zatok przynosowych u królika. Ujście prawej zatoki szczękowej u białego królika nowozelandzkiego zostało zamknięte, a zatokę nastrzyknięto zawiesiną bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, znajdujących się w fazie wzrostu, których patogenność dla zwierząt wykazano uprzednio. Króliki zostały przebadane w 1, 5, 10 i 20 dniu, a pobraną z zatoki treść ropną posiano na obecność *Pseudomonas aeruginosa*. Błona śluzowa została zbadana pod mikroskopem elektronowym (ryciny 1–4). Obrazy od dnia 1 do 20 wykazują wzrost biofilmu z obecnością wydzielonej egzopolisacharydowej macierzy, kanałami wodnymi i pałeczkami *Pseudomonas*. Symulowany zabieg chirurgiczny, jak również zamknięcie ujść zatok bez umieszczania w nich bakterii wykazały podczas badania prawidłową błonę śluzową [20]. Wyniki przytoczonych badań udowadniają, że bakteryjne biofilmy są obecne w zapaleniu zatok przynosowych.

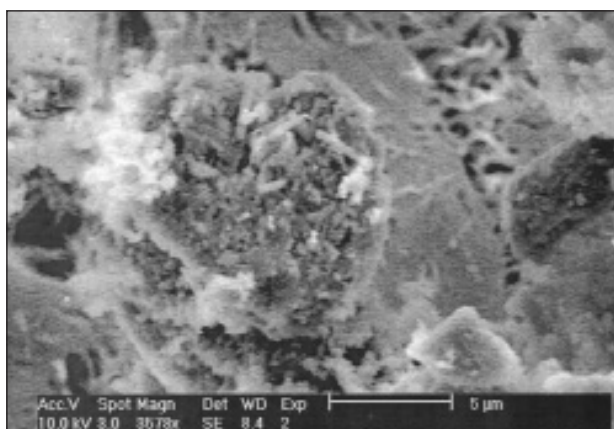
Następnym etapem było przeprowadzenie badań na ludziach. Po uzyskaniu zgody komisji etycznej i zgody pacjentów pobrano małe próbki błony śluzowej z jam nosa i zatok przynosowych od 16 pacjentów poddawanych reoperacjom zatok, ponieważ nie przyniosły im poprawy ani antybiotykoterapia, ani poprzednie zabiegi operacyjne. Próbki zostały poddane badaniu pod mikro-



Ryc. 1. Błona śluzowa o prawidłowym wyglądzie pobrana z wnętrza zatoki szczękowej królika podczas zabiegu symulowanej chirurgii (ang. *sham surgery*).



Ryc. 2. Biofilm stworzony przez *Pseudomonas* w zatoce szczękowej królika 20 dni po zakażeniu. Widoczne formacje wież, agregaty przestrzenne, struktura biofilmu.



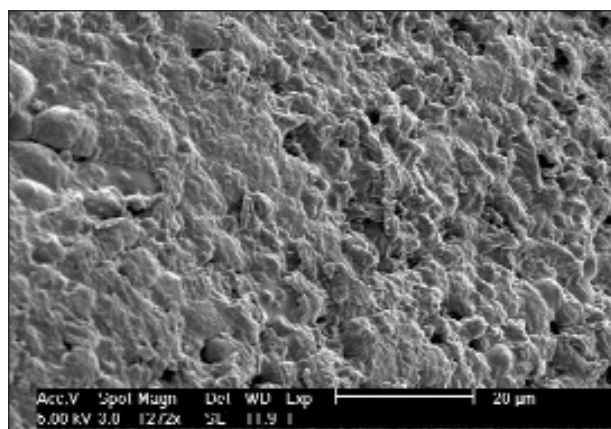
Ryc. 3. Przekrój macieży biofilmu wytworzonego przez bakterie *Pseudomonas* widziany pod mikroskopem elektronowym. Charakterystyczna dla biofilmu tworzonych przez bakterie Gram-ujemne morfologia wież widoczna na przelamanej jego powierzchni.

skopem elektronowym, w którym wykazano obraz zakażenia z obecnością komórek stanu zapalnego i utratę rzęsek komórkowych. W 4 próbkach stwierdzono także prawie całkowite pokrycie rzęsek przez trójwymiarowy kożuch. Po dokładnym badaniu ujawniono w nim pałeczkowate struktury i kanały wodne substancji będącej prawdopodobnie egzopolisacharydową macierzą. Hodowle u tych pacjentów wykazały wzrost *Pseudomonas aeruginosa* w formie mukoidalnej [6].

Także inne zespoły badały możliwość istnienia biofilmów bakteryjnych u pacjentów z PZZP. Metody stosowane w tych badaniach obejmowały badanie z zastosowaniem mikroskopu elektronowego, mikroskopię transmisyjno-elektronową i fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* (FISH) [9, 22, 23]. Warto odnotować, że te metody są komplementarne i mogą wykazać obecność nie tylko pałeczek *Pseudomonas sp.*, lecz także *Staphylococcus aureus*.

### Biofilmy bakteryjne w PZZP – perspektywy na przyszłość

Mimo że dotychczas przeprowadzone badania zaczęły dopiero dotykać istoty problemu, należy przypuszczać, że biofilmy bakteryjne odgrywają istotną rolę w etiopatologii PZZP. Dalsze badania będą zapewne prowadzone z zastosowaniem laserowej konfokalnej mikroskopii skaningowej w celu lepszego uwidocznienia wież, kanałów wodnych i innych charakterystycznych struktur morfologicznych. Również zastosowanie metod immunohistochemicznych umożliwi identyfikację bakterii. Wraz z postępem badań dotyczących natury biofilmów na poziomie komórkowym i molekularnym mogą pojawić się nowe standardy leczenia i eradykacji biofilmów.



Ryc. 4. Błona śluzowa pobrana z zatoki szczękowej człowieka. Widoczny biofilm o morfologii charakterystycznej dla szczepów *Pseudomonas*.

Terapia uderzająca w specyficzne miejsca na różnych etapach molekularnego cyklu życiowego biofilmu, jak np. zakłócenie fazy przyczepiania przez rozerwanie wież typu IV *Pseudomonas sp.* lub zakłócenie odczucia kworum, wydaje się metodą fantazyjną, lecz jakże obiecującą.

Prawdopodobnie PZZP ma wiele czynników etiologicznych, lecz obecnie tylko jedną wspólną metodę leczenia. Użyteczną analogią kliniczną może być niewydolność krążenia, która powstaje wskutek różnych procesów chorobowych, jak kardiomiopatia niedokrwienna, wady zastawek, kardiomiopatia o etiologii wirusowej, kardiomiopatia przerostowa rodzinna i wielu innych, lecz terapia jest zawsze taka sama: leczenie inotropowe i redukcja obciążenia następczego (ang. *afterload reduction*).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych zapewne ma wiele wywołujących je czynników, które mogą być od siebie niezależne, jak np. zakażenie bakteryjne (zarówno przez formy wolne bakterii, jak i o typie biofilmu), odmienności budowy anatomicznej, alergii, czynniki genetyczne, zakażenie grzybicze, nadreaktywność dróg oddechowych, superantygeny i wiele innych. Leczenie jednak pozostaje takie samo: przeciwbakteryjne i przeciwzapalne w połączeniu z chirurgicznym przywróceniem wentylacji i drenażu zakażonych zatok. Należy podkreślić, że być może jest to właśnie optymalna i właściwa terapia usuwająca problemy związane z obecnością biofilmów bakteryjnych. *Per analogiam* najbardziej skutecznym sposobem leczenia wysiękowego zapalenia ucha środkowego jest umieszczenie w błonie bębenkowej dreniku i przywrócenie wentylacji, dzięki czemu zwiększa się stężenie tlenu w uchu środkowym, a sprawna wentylacja wspomaga naturalne mechanizmy obronne organizmu.

Nawet w przypadku leczenia zakończonego powodzeniem wydaje się, że biofilmy bakteryjne mogą obniżać odporność organizmu i przyczyniać się zarówno do powstawania, jak i nawrotu choroby. Nadzieję niesie ze sobą leczenie z zastosowaniem niskich dawek makrolidów. Terapia ta wydaje się doskonała w przypadkach, w których odpowiedzialność za powstanie PZZP jest przypisywana biofilmowi bakteryjnemu. Niezależnie od tego, że stosowane dawki makrolidów są o wiele niższe niż określone MIC dla pałeczek *Pseudomonas*, wykazano pewną skuteczność w zmniejszeniu się tworzenia biofilmów po zastosowaniu tej metody leczenia [10, 25, 12]. Makrolidy prawdopodobnie działają nie tylko przeciwbakte-

ryjnie, lecz także modulują przebieg zakażenia, ponieważ wpływają na przesyłanie informacji między bakteriami oraz na immunomodulację. Mechanizmy stojące za tym częściowym sukcesem wymagają dalszego badania; istnieje wiele kwestii, które należy wyjaśnić, by pojąć, czym są i jak leczyć te przewlekłe infekcje?

Metody terapeutyczne w odniesieniu do biofilmów są obecnie na etapie rozważań teoretycznych i wstępnych eksperymentów. Wyjaśnienia wymagają relacje pomiędzy biofilmem bakteryjnym a mechanizmami obronnymi gospodarza. Konieczne jest wynalezienie metod, które będą wykorzystywały nie tylko właściwości bakterio-bójcze antybiotyków, lecz także niszczyły samą strukturę biofilmów. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

#### PIŚMIENNICTWO

1. Benninger M., Ferguson B., Hadley J. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 129 (3 suppl.), S 1-32.
2. Bolger W.E., Leonard Jr.D., Dick E.J., Stierna P. (1997) Gram-negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *American Journal of Rhinology* 11, 15-25.
3. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284, 1318-1322.
4. Costerton J.W., Stewart P.S. Battling biofilms: the war is against bacterial colonies that cause some of the most tenacious infections known. The weapon is knowledge of the enemy's communication system. *Science*.
5. Costerton J.W., Veeh R., Shirliff M. i in. (2003) The application of biofilms science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 112, 1466-1477.
6. Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. (2004) Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 66 (3), 155-158.
7. Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P., Iglewski B.H., Costerton J.W., Greenberg E.P. (1998) The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilms. *Science* 280, 295-298.
8. Ehrlich G.D., Veeh R., Wang X., Costerton J.W., Hayes J.D., Hu F.Z., Daigle B.J., Ehrlich M.D., Post J.C. (2002) Mucosal biofilms formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. *JAMA*.
9. Ferguson B.J., Stolz D. (2004) Demonstration of biofilm in human chronic bacterial rhinosinusitis. Abstract. American Rhinologic Society 50<sup>th</sup> Annual Meeting Sept., New York City NY, 65.
10. Gillis R.J., Iglewski B.H. (2004) Azithromycin retards *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Journal of Clinical Microbiology* 42 (12), VI, 5842-5845.
11. Gliklich R.E., Metson R. (1995) The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 113, 104-109.
12. Górski N.P., Gromek I. (2005) Zastosowanie makrolidów w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. *Mag. Otorinolaryngologiczny*, wydanie specjalne, sierpień, 3-15.
13. Khalid A.N., Quraishi S.A., Kennedy D.W. (2004) Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am. J. Rhinol.* 18 (3), 131-136.
14. Mah T.C., O'Toole G.A. (2001) Mechanisms of biofilms resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology* Jan, 9 (1), 34-39.
15. Murphy M.P., Fishman P., Short S.O., Sullivan S.D., Yueh B., Weymuller E.A. (2002) Health care utilization and cost amount adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngology-Head and Neck Surg.* 127 (5), 367-376.
16. Osguthorpe J.D. (2001) Adult rhinosinusitis: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* 63 (1), 69-76.
17. Parsek M.R., Singh P.K. (2002) Bacterial biofilms. An emerging link to disease pathogenesis. *Annual Review of Microbiology.* 57, 677-701.
18. Perloff J.R., Gannon F.H., Bolger W.E., Montone K.T., Orlandi R., Kennedy D.W. (2001) Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 110, 2096-2099.
19. Perloff J.R., Palmer J.N. (2004) Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 18 (6), 377-380.
20. Perloff J.R., Palmer J.N. (2005) Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 19 (1), 1-6.
21. Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. (2004) The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 12, 185-190.
22. Ramadan H.H., Sanclement J.A., Thomas J.G. (2005) Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 132 (3), 414-417.
23. Sanderson S.R., Leid J.G., Hunsaker D.H. (2004) Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. Abstract American Acad of Otolaryngic Allergy Annual Meeting Sept, New York City, NY.
24. Stewart P.S., Costerton J.W. (2001) Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 358, 135-138.
25. Wozniak D.J., Keyser R. (2004) Effects of subinhibitory concentrations of macrolide antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*, 125, S 62S-69.